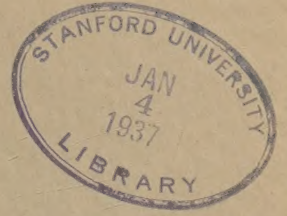


THESIS

AMSTERDAM

1935

SYNTHESE EN
PHARMACOLOGISCHE
EIGENSCHAPPEN VAN
 α - NICOTINE



A. G. LOOSTERHUIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHESE EN PHARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN
VAN α - NICOTINE

Synthese en pharmacologische eigenschappen van α - nicotine

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE WIS- EN NATUURKUNDE
AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
DR. W. P. C. ZEEMAN, HOOGLEERAAR IN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN
HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE
AULA DER UNIVERSITEIT OP WOENSDAG
30 OCTOBER 1935, DES NAMIDDAGS 4 UUR

DOOR

ALBERT GERRIT OOSTERHUIS

GEBOREN TE BEERTA



STANFORD LIBRARY

VAN GORCUM & COMP. N.V.

ASSEN

la

500803

AAN MIJN OUDERS.

De voltooiing van dit proefschrift, dat de afsluiting vormt van mijn universitaire opleiding, biedt mij een welkome gelegenheid, U, Hoogleraren en Docenten in de Natuurphilosophische en Medische Faculteit der Universiteit van Amsterdam, dank te zeggen voor hetgeen Gij tot mijn wetenschappelijke vorming hebt bijgedragen.

Hooggeleerde HONDIUS BOLDINGH, de warme belangstelling, ook voor mijn persoonlijke omstandigheden, waarvan Gij steeds blijk gaaft, zal ik in aangename herinnering houden.

Hooggeleerde LAQUEUR, door de gastvrijheid die Gij zoo goed waart mij in Uw laboratorium te verleen, is het mij mogelijk geweest, ook het pharmacologische gedeelte van dit onderzoek in mijn proefschrift op te nemen.

Bijzonder erkentelijk ben ik U, Hooggeleerde WIBAUT, Hooggeschatte Promotor, voor de voortdurende belangstelling en aanmoediging, die ik van U tijdens de bewerking van dit proefschrift mocht ondervinden. In dezen bijna dagelijkschen omgang heb ik U zeer leeren waardeeren. Dit was in nog sterker mate het geval gedurende den tijd, dat ik het voorrecht had, Uw assistent te zijn.

INHOUD.

	Bladz.
Inleiding	13
HOOFDSTUK I PICTET'S β -nicotine synthese	15
HOOFDSTUK II Voorbereidende onderzoeken, noodig voor de synthese van het α -nicotine, verricht door WIBAUT en DINGEMANSE, TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN, OVERHOFF en WIBAUT, WIBAUT en HACKMANN	21
HOOFDSTUK III Eigen onderzoeken ter oriëntatie	27
HOOFDSTUK IV Synthese van het α -nicotine	35
HOOFDSTUK V De syntheses van β - en α -nicotine, uitgevoerd door CRAIG	61
HOOFDSTUK VI Over de opbrengsten aan α -nicotine	67
HOOFDSTUK VII Pharmacologische eigenschappen van α - en β -nicotine	68
HOOFDSTUK VIII Overzicht van de door verschillende onder- zoekers gevonden pharmacologische werkingen van α - en β -nicotine	79

INLEIDING.

In den loop der onderzoekingen over de structuur van de in de natuur voorkomende alkaloiden is men er in geslaagd verschillende van deze plantaardige basen synthetisch te bereiden.

In sommige groepen heeft men zich niet beperkt tot het synthetisch bereiden van de in de natuur voorkomende verbindingen, doch heeft men ook getracht de andere, theoretisch mogelijke, in de natuur echter niet gevonden, isomeren te bereiden, om zodoende een inzicht te verkrijgen in het verband tusschen een bepaalde chemische configuratie en de eigenschappen van de door die configuratie voorgestelde stof. Vaak zijn dergelijke onderzoekingen met succes bekroond. Zoo heeft bijvoorbeeld in de groep der suikers de synthese van al de theoretisch mogelijke isomere monosen onze kennis van deze geheele groep zeer vermeerderd.

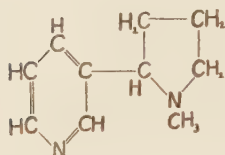
In de groep der alkaloiden, allen stoffen die gekenmerkt zijn door hun veelal sterke en voor het bepaalde alkaloid typische pharmacologische eigenschappen, zijn dergelijke onderzoekingen ook verricht. Ik verwijs hiervoor bijvoorbeeld naar de syntheses van isomeren in de cocaïne-groep door WILLSTÄTTER ¹⁾ verricht en naar die in de chinine-reeks van RABE ²⁾.

Deze verbindingen zijn echter van een zeer ingewikkelde structuur. Het was daarom interessant een isomeer van een eenvoudig gebouwd alkaloid te bereiden, en door vergelijken van de pharmacologische eigenschappen van deze nieuwe en de reeds bekende verbinding na te gaan in hoeverre het mogelijk is conclusies te trekken omtrent het verband tusschen pharmacologische eigenschappen en chemische structuur.

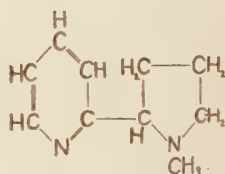
Waar het nicotine, een in de tabak voorkomend alkaloid, in chemisch opzicht betrekkelijk eenvoudig gebouwd is, werd dit voor een dergelijk onderzoek gekozen. Immers, nadat het door de onderzoekingen van PINNER ³⁾, BLAU ⁴⁾ en anderen zeer waarschijnlijk was geworden, dat het molecuul van deze base bestaat uit een pyridinekern, waarvan het koolstofatoom-3 verbonden is aan het koolstofatoom-2 van een aan stikstof gemethyleerd pyrrolidine, is de aan deze formule beantwoordende stof door PICTET ⁵⁾ en medewerkers uit 3-aminopyridine en

slimzuur opgebouwd. Deze onderzoekers verkregen een base, die in alle opzichten met het in de natuur voorkomende nicotine identiek is. Door nu de bindingsplaats van het pyrrolidine aan de pyridinekern van de 3-plaats naar de 2-plaats te doen verhuizen, verkrijgen we reeds een isomeer. Dit isomeer, door ons α -nicotine genoemd, leek voor dit doel geschikt. Immers dit α -nicotine synthetisch te bereiden scheen geen onoverkomelijke moeilijkheden te zullen geven, daar hiervoor slechts de mooie synthese van PICTET en medewerkers herhaald behoefde te worden, met dit verschil, dat nu van 2-aminopyridine moest worden uitgegaan, waar PICTET 3-aminopyridine had gebruikt. Dit 2-aminopyridine is tegenwoordig, dank zij de zeer eenvoudige bereidingswijze door TSCHITSCHIBABIN en SEIDE ⁶⁾ aangegeven, gemakkelijk toegankelijk geworden.

De formules van deze twee nicotinen volgen hieronder. Het in de natuur voorkomende wordt wel β -nicotine genoemd, omdat vroeger de koolstofatomen met de letters van het Grieksche alfabet werden aangeduid. Tegenwoordig is het gebruikelijk dit met Arabische cijfers te doen. Steeds wordt het stikstofatoom als uitgangspunt genomen, zoodat het daaropvolgend ring-koolstofatoom het cijfer 2, of de letter α krijgt.



N-methyl-(3-pyridyl)-
-2-pyrrolidine.
= β -nicotine.
komt voor in de tabak.



N-methyl-(2-pyridyl)-
-2-pyrrolidine.
= α -nicotine.
niet in de natuur
gevonden.

HOOFDSTUK I.

PICTET'S β -NICOTINE SYNTHESE.

PICTET en CRÉPIEUX (1898) ⁷⁾ verkregen door droge destillatie van 3-aminopyridine (I) met slijmzuur (II) in een retort: N-(3-pyridyl)pyrrool. (III). Wordt deze verbinding aan een temperatuur van ongeveer 700° blootgesteld, door haar in dampvorm door een donkerrood-gloeïende buis te leiden, dan ontstaat hieruit door een verschuiving in het molecuul: C-(3-pyridyl)-2-pyrrool. PICTET en CRÉPIEUX geven aan deze verbinding de formule IV, waar dus het C-atoom-2 van de pyrroolkern aan het C-atoom-3 van de pyridinekern gebonden is, ofschoon zij hiervoor geen bewijs leveren, maar alleen verwijzen naar de analogie van de overeenkomstige acetyl- en phenyl-pyrrool-derivaten, waar steeds het C-atoom-2, niet het C-atoom-3, van de pyrroolkern aan de andere groep wordt gebonden. Later is gebleken dat deze aanname juist was. Om nu tot nicotine te komen, moest dus eerst nog de waterstof aan het stikstofatoom van de pyrroolkern door een methylgroep worden vervangen en deze dan ontstane stof, ook als primair splitsingsproduct van nicotine verkregen en daarom nicotyrine (VII) genaamd, gereduceerd worden tot de dubbele bindingen in de pyrroolkern in enkele zijn overgegaan. Waren tot nu toe de reacties behoorlijk verloopen, de invoering van de methylgroep bood moeilijkheden. Het bleek namelijk dat bij de methyleering aan het stikstofatoom van de pyrroolkern, door de kaliumverbinding van het C-(3-pyridyl)pyrrool in methylalcoholische oplossing met methyljodide in overmaat in toegesmolten buizen 3 uren in een kokend waterbad te verhitten, niet alleen de gewenschte substitutie, maar ook additie van een molecuul methyljodide aan het stikstofatoom van de pyridinekern plaats vindt, zoodat het joodmethylaat van nicotyrine (VI) gevormd wordt, waarvan nu weer methyljodide moet worden afgesplitst. PICTET en CRÉPIEUX hadden echter van dit joodmethylaat maar zoo weinig in handen gekregen, dat zij alleen de identiteit van deze stof met het joodmethylaat van uit nicotine bereid nicotyrine konden vaststellen. Dit nicotyrine werd bereid door oxydatie van nicotine met zilveroxyde volgens de methode door BLAU ⁸⁾ aangegeven.

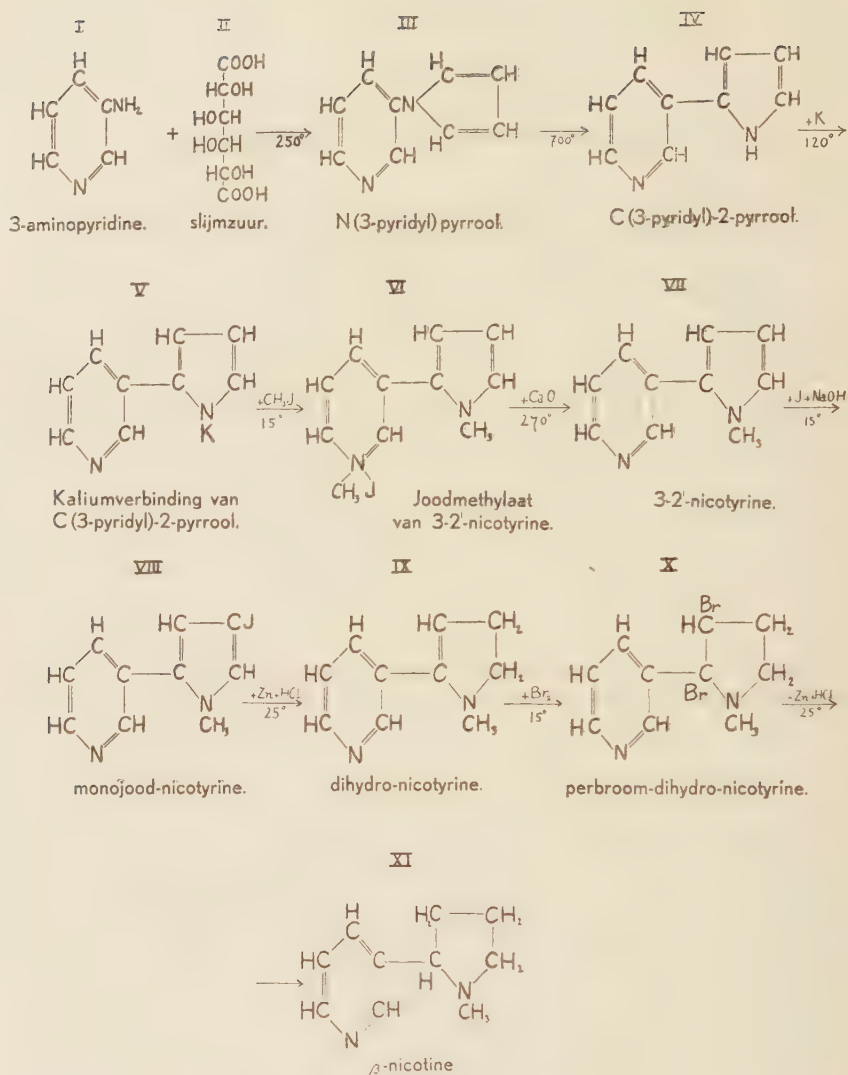


Fig. 1. β -Nicotine-synthese van Pictet.

Het was dus nu nog zaak dit nicotyrinejoodmethylaat weer om te zetten in nicotyrine en dan dit nicotyrine te reduceeren. Droge destillatie van het joodmethylaat gaf verregaande ontleding, geen nicotyrine; verhitten met water in toegesmolten buizen gedurende 3 uren op 200° gaf wel een base, die echter geen nicotyrine was. Tenslotte gelukte het, in behoorlijke opbrengst, door droge destillatie met ongebluschte kalk.

De reductie van het nicotyrine tot nicotine bleek zeer moeilijk. PICTET schrijft, dat het niet langs directen weg hydreerbaar is, daar of het hydreeringsmiddel te zwak werkt en er in het geheel niets gebeurt, of het hydreeringsmiddel te sterk werkt en beide kernen worden gehydreerd. Daarom slaat hij een anderen weg in en behandelt het nicotyrine met jodium in viervoudige hoeveelheid, opgelost in verdunde natronloog. Dan voegt hij aan de heldere oplossing azijnzuur toe, waardoor een perjodide neerslaat, en daarna maakt hij weer alkalisch. Nu kristalliseert een monojoodnicotyrine (VII) uit in kleurlooze naaldjes. Dit monojoodnicotyrine hebben PICTET en CRÉPIEUX ⁹⁾ volgens hun eerste publicatie over deze reductie met *zink* en zoutzuur, volgens een latere publicatie van PICTET en ROTSCHY ¹¹⁾ met *tin* en zoutzuur gereduceerd. In beide gevallen werd een tweezurige, tweemaal tertiaire base verkregen, waarvan de analyse op een dihydronicotyrine (IX) klopte. Reductie van monojoodnicotyrine met zink en natronloog gaf nicotyrine terug. PICTET ¹⁰⁾ alleen heeft later (1900) dit dihydronicotyrine met broom, beide in ijsazijn opgelost, behandeld en verkreeg toen na verdunnen met water een lichtgeel kristallijn neerslag, dat hij voor het perbromide X houdt. Dit neerslag gaf, met zink en zoutzuur gereduceerd, na overstoomen uit de alkalisch gemaakte reductie-oplossing, een base, die veel eigenschappen met inactief nicotine gemeen bleek te hebben. De hoeveelheid verkregen synthetisch materiaal was echter niet voldoende om de identiteit zonder twijfel vast te stellen.

Dit inactieve nicotine als vergelijkingsmateriaal hadden PICTET en ROTSCHY ¹¹⁾ bereid uit het natuurlijke nicotine door dit als monosulfaat in 10%-ige waterige oplossing in toegesmolten buizen op 180—210° gedurende 43 uren te verhitten. Dan was de draaiing nul geworden. Dit inactieve nicotine is een vloeistof die vrijwel alle eigenschappen met het in de natuur voorkomende linksdraaiende nicotine gemeen heeft, o.a. hetzelfde kookpunt, hetzelfde soortelijk gewicht en dezelfde brekingsexponent. Reuk en oplosbaarheid in indifferente oplosmiddelen zijn ook bij beide basen gelijk. Ook in de zouten met inactieve zuren kon geen verschil geconstateerd worden. Van deze

zouten werden b.v. bereid het dijoodhydraat, het pikraat, het platina-dubbelzout en het dijoodmethylaat. Hieruit blijkt dus dat het inactieve nicotine slechts een mengsel van beide antipoden is en geen racemische verbinding. Geprobeerd werd ook nog of door afkoeling van dit inactief nicotine een racemische verbinding van de antipoden zich zou afscheiden. Dit werd echter niet gevonden.

Vier jaren na de publicatie van PICTET alleen, verscheen een publicatie van PICTET en ROTSCHY ¹¹⁾ over de synthese van het nicotine, waarin zij de identiteit van de door hen, op de wijze door PICTET ¹⁰⁾ in 1900 aangegeven, nu in voldoende hoeveelheid verkregen base XI met inactief nicotine aantonen. Blijkens deze laatste publicatie zijn PICTET en ROTSCHY er blijkbaar toe overgegaan alle reducties uit te voeren met *tin* en zoutzuur, in plaats van met *zink* en zoutzuur, ofschoon zij op deze verandering geen aandacht vestigen en dus het resultaat gelijk gebleven zal zijn.

Nu de volkomen identiteit van de door PICTET en ROTSCHY verkregen base met het inactieve nicotine vaststond, moest dit synthetische product nog in zijn optische antipoden gesplitst worden, om tot een volledige synthese van het natuurproduct te komen. Voor deze splitsing kozen genoemde onderzoekers den weg over een zout met een optisch actief zuur, en daar noch campherzuur, noch kinazuur, broomcamphersulfozuur en nog andere optisch actieve zuren het gewenschte resultaat gaven, werd de splitsing geprobeerd met d-wijnsteen-*zuur*. Ter identificatie van de eventueel ontstaande zouten werd het l-nicotine-d-tartraat gemaakt. Voor de bereiding van dit zout bestond een voorschrift van DRESER ¹²⁾, die de alcoholische oplossingen van dit rechtsdraaiende zuur en deze linksdraaiende base samenvoegde, en zoo een tartraat verkreeg. Het bleek echter aan PICTET en ROTSCHY, dat, wanneer men in alcoholisch milieu werkt, er altijd een mengsel van het met twee moleculen kristalwater kristalliseerende bitartraat en het met evenveel kristalwater kristalliseerende monotartraat ontstaat. (Dit kristalwater is blijkbaar uit de alcohol afkomstig). Dit mengsel is lastig te scheiden. Wanneer men echter in geconcentreerde waterige, in plaats van in alcoholische oplossing, werkt, heeft men van deze verontreiniging geen last en kan men zoowel het monola het ditartraat direct zuiver bereiden.

Door nu hun inactief nicotine met een zeer geconcentreerde waterige oplossing van rechtswijnsteen-*zuur* (1 mol nicotine op 2 mol d-wijnsteen-*zuur*) te mengen en dit mengsel bij kamertemperatuur te laten staan, verkregen zij kristallen van het l-nicotine-ditartraat, die zich

in de loop van een dag afscheidden. Deze werden omgekristalliseerd, en na voldoende zuivering werd de base er uit vrijgemaakt. De overblijvende rest, die dus al de rechtsche base bevatte en maar weinig linksche base, wilde bij laten staan geen kristallen meer geven. Dus werd ook hier de base vrijgemaakt en nu met linksdraaiend wijnsteen-zuur behandeld. Inderdaad ontstonden nu weer kristallen, die na voldoende zuivering werden ontleed en waaruit de rechtsche base, het d-nicotine, werd verkregen. Zoowel de draaiing van de links-, als van de rechtsdraaiende base klopte volkomen met de verwachte waarde. De waarde voor $[\alpha]_D^{20}$ is namelijk

voor het natuurlijke l-nicotine: $-166^{\circ},39$.

voor het synthetische l-nicotine: $-160^{\circ},93$.

voor het synthetische d-nicotine: $+163^{\circ},17$.

Over de uitkomsten van het onderzoek naar de pharmacologische eigenschappen van d- en l-nicotine, op verzoek van PICTET door MAYOR verricht, wordt later bij de beschrijving van de uitkomsten van het onderzoek naar de pharmacologische eigenschappen van α -nicotine gesproken.

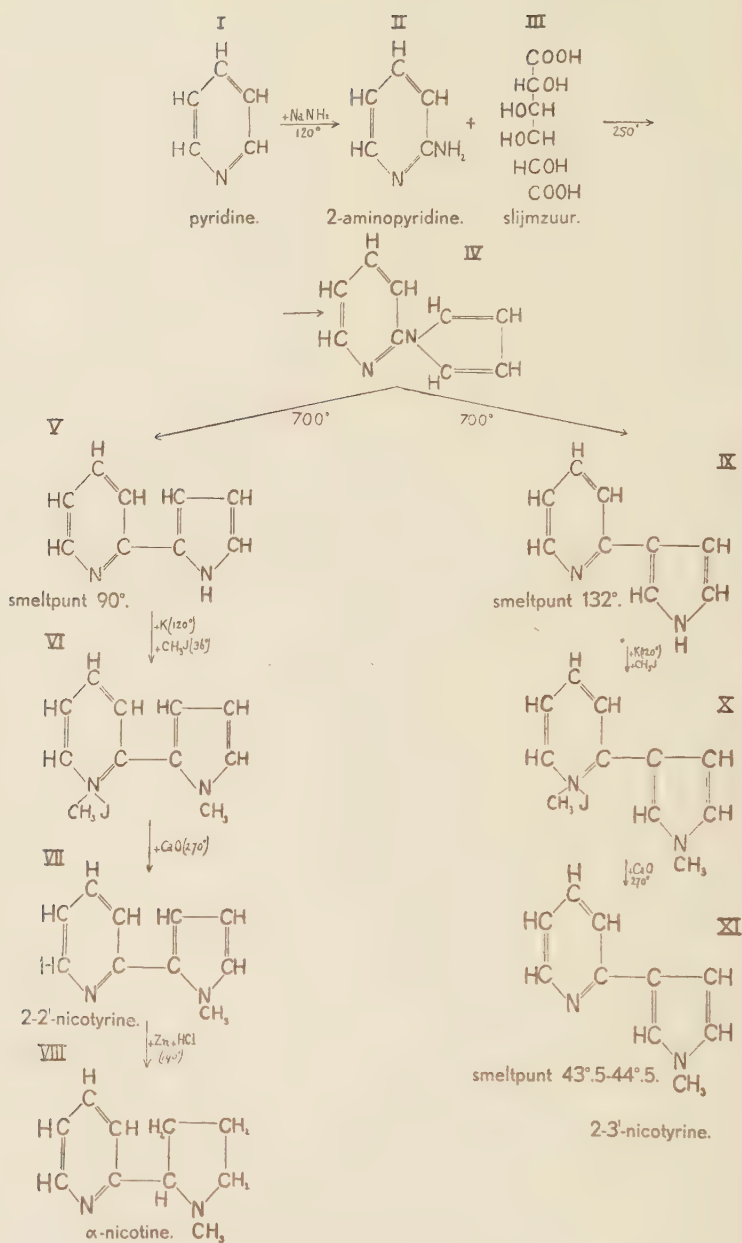


Fig. 2. α -Nicotine-synthese, zooals door mij verwezenlijkt.

HOOFDSTUK II.

VOORBEREIDENDE ONDERZOEKINGEN, NOODIG VOOR DE SYNTHESE VAN HET α -NICOTINE.

Bereiding van het α -nicotyrine

In het laboratorium voor Organische Scheikunde der Universiteit van Amsterdam zijn onder de leiding van Prof. Dr. J. P. WIBAUT reeds in 1922 de eerste onderzoekingen voor de synthese van het α -nicotine verricht. In dat jaar namelijk zijn door WIBAUT en Mej. E. DINGEMANSE ¹³⁾ twee pyridylpyrrolen uit de α -reeks bereid.

Volgens de methode van TSCHITSCHIBABIN en SEIDE werd uit pyridine (I, fig. 2) en natriumamide 2 aminopyridine (II,) bereid. Door droge destillatie van dit 2-aminopyridine met slijmzuur (III, fig. 2) werd N-(2-pyridyl)pyrrool (IV, fig. 2) verkregen. Door op de manier van PICTET de damp van deze verbinding door een donkerrood-gloeiende buis (690—700°) te leiden en het condensaat aan een stoomdestillatie te onderwerpen, bleek dat er, anders dan bij hetgeen PICTET in de β -reeks had gevonden, twee verbindingen waren ontstaan: de eene vluchtig met waterdamp, de andere niet. Het overgestoomde product smolt na omkristalliseeren uit petroleumaether bij 90°; het in de stoomkolf achterblijvende en bij afkoeling in lange naalden uitkristalliseerende product had een smeltpunt van 132°. Het product van smeltpunt 90° is hoofdproduct, dat van smeltpunt 132° ontstaat in veel geringer percentage. De bereiding van de kaliumverbinding van het pyridylpyrrool van smpt. 90° bood geen moeilijkheden. Het bleek dat de methyleering van dit pyridylpyrroolkalium een hoogere temperatuur vereischte dan het pyridylpyrroolkalium van PICTET, dat reeds bij gewone temperatuur met methyljodide reageerde. Daarom werd met overmaat methyljodide gedurende drie uren op 100° in een toegesmolten buis verhit. Bij opwerken bleek dat het joodmethylaat van het overeenkomstige nicotyrine ontstaan was. Droge destillatie met ongebluschte kalk van dit joodmethylaat gaf het verlangde nicotyrine.

Waar dus deze methyleering bij 100° het joodmethylaat gaf, werd eens geprobeerd of het mogelijk is door methyleering bij lagere

temperatuur het nicotyrine te verkrijgen. Daarbij werd gevonden, dat door koken van de kaliumverbinding van dit C-(2-pyridyl)-pyrrool van smeltpunt 90° gedurende vijf uren met overmaat methyljodide in aetherische oplossing, het nicotyrine gevormd wordt zonder de hinderlijke bijreactie, die tot het joodmethylaat van dit nicotyrine leidt. Op analoge wijze kon door WIBAUT en COPPENS ¹³⁾ uit het C-(2-pyridyl)pyrrool van smeltpunt 132° het bijbehorende nicotyrine gemaakt worden. Dit nicotyrine is, in tegenstelling met al de tot nu toe bekende vloeibare nicotyrenen, een vaste stof, die bij $43^{\circ},5-44^{\circ},5$ smelt. Echter ontstaat bij de vorming van *dit* nicotyrine wel een belangrijke hoeveelheid joodmethylaat. Dus verloopt deze reactie minder gunstig. Het nicotyrine uit het C-(2-pyridyl)pyrrool van smeltpunt 90° is een vloeistof, die bij 237° kookt; zijn pikraat smelt bij 143° ; dat van het nicotyrine uit het pyridylpyrrool van smeltpunt 132° smelt bij $197-198^{\circ}$.

Terwijl WIBAUT en Mej. E. DINGEMANSE met deze onderzoeken bezig waren, verscheen er een publicatie van TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN ¹⁴⁾, waarin deze onderzoekers de bereiding van het pyridylpyrrool van 90° (waarvoor zij als smeltpunt $87-88^{\circ}$ opgeven) en het daarmee overeenkomende nicotyrine bespreken. Genoemde onderzoekers hadden zich namelijk ook ten doel gesteld α -nicotine te bereiden. Hun werkwijze loopt vrijwel geheel parallel met de door WIBAUT en DINGEMANSE gevolgde. TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN vinden echter maar één pyridylpyrrool bij de pyrogene omzetting; van het isomeer althans vermelden zij niets. De methyleering tot nicotyrine voeren zij niet met methyljodide uit, maar door gebruik te maken van de inwerking van totueen-p-sulfozure methylester. Daar zij geen opbrengsten vermelden en hun proeven in dit laboratorium niet herhaald zijn, is het lastig een oordeel over de meest doelmatige methode te vellen. Maar men krijgt toch sterk den indruk dat hun methode van opwerken ingewikkelder en hun opbrengst minder is.

TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN kennen aan hun nicotyrine de structuur VII (fig. 2) toe, naar analogie van het nicotyrine van PICTET, waar ook de binding van de pyridinekern aan het α -aatom van de pyrroolkern vastgrijpt. Een bewijs voor deze structuur geven zij echter niet. Dit bewijs werd geleverd door WIBAUT, die uit picolylazijnester (III, fig. 3), chlooraceetaldehyde (IV, fig. 3) en waterige ammoniak de 2-(2-pyridyl)-pyrrool-3-carboonzure-aethylester (V, fig. 3) synthetiseerde. Door droge destillatie van het calciumzout van dit zuur (VI, fig. 3) verkreeg hij het bij 90° smeltende pyridylpyrrool

(VII, fig. 3). Hierdoor is dus bewezen, dat aan het pyridylpyrrool met smeltpunt 90° de structuur V (fig. 2), aan het pyridylpyrrool met smeltpunt 132° de structuur IX (fig. 2) moet worden toegekend. (De reeds door analogieën waarschijnlijk te achten hypothese van TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN is dus juist geweest.) Het voor de synthese van α -nicotine benodigde nicotyrine wordt afgeleid van het C-(2-pyridyl)-2-pyrrool, dat is dus het pyridylpyrrool met smeltpunt 90° .

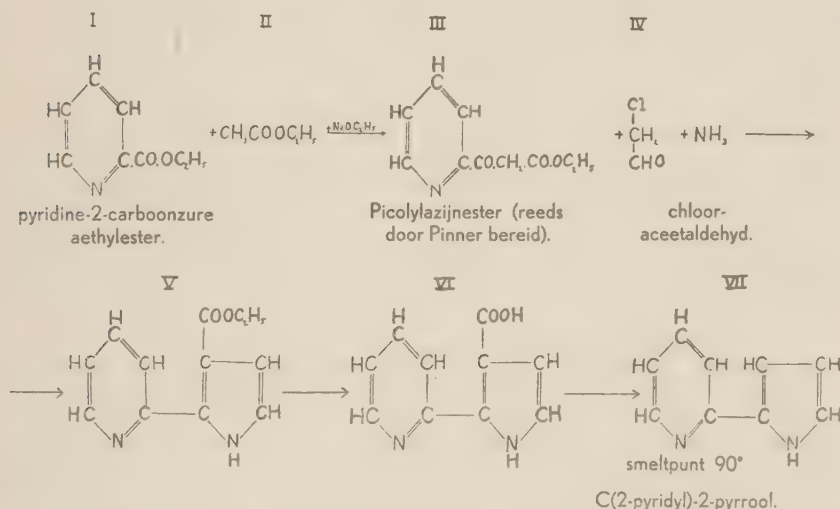


Fig. 3. Structuurbewijs (Wibaut) voor C(2-pyridyl)-2-pyrrool.

Vroegere pogingen tot reductie van het α -nicotyrine.

Nu was nog de laatste trap van de α -nicotine-synthese te verwezenlijken: de reductie van het α -nicotyrine tot α -nicotine. Zooals reeds medegedeeld ging deze reductie in de β -reeks met groote moeilijkheden gepaard: alle pogingen tot reductie langs directen weg, door PICTET en zijn medewerkers gedaan, faalden.

De tenslotte door PICTET en ROTSCHY gevolgde methode gaf volgens deze onderzoekers geen behoorlijke opbrengsten. Dit was voor hun doel ook niet noodig, daar zij alleen de identiteit met het uit het natuurlijke nicotine verkregen nicotyrine wilden bewijzen. De verdere proeven, die zij genomen hebben, zijn alle verricht met het uit natuurlijk nicotine verkregen materiaal. Deze methode is echter in de α -reeks niet toe te passen, daar hier de eigenschappen van het door

synthese verkregen materiaal moeten worden bepaald, en het loonde dus de moeite een betere reductie-methode uit te werken. Aangezien het eenvoudiger is deze reductieproeven uit te voeren met het uit natuurlijk nicotine verkregen nicotyrine dan met het veel moeilijker toegankelijke synthetische α -nicotyrine, werd door de onderzoekers in dit laboratorium besloten, om eerst een geschikte reductiemethode uit te werken in de β -reeks, en deze daarna in de α -reeks te beproeven.

Hiervoor was dus noodig dit 3-2'-nicotyrine in grotere hoeveelheden te bereiden dan mogelijk was met de toen bekende zeer omslachtige methoden. Deze gaven immers allen behalve veel tijd- en materiaalverlies ook nog slechte opbrengsten.

CAHOURS en ETARD ¹⁵⁾ oxydeerden nicotine met roodbloedloogzout in alkalische oplossing, TAFEL ¹⁶⁾ met zilvacetaat, en BLAU ¹⁷⁾ met zilveroxyde. Op de manier van BLAU hebben PICTET en zijn medewerkers hun nicotyrine bereid. Zij hadden geen groote hoeveelheden van deze stof noodig. Wenscht men het nicotyrine wel in grotere hoeveelheden (b.v. 20 gr.) te bereiden, dan zijn alle drie methoden weinig geschikt.

Vandaar dat OVERHOFF ¹⁷⁾, die bij zijn onderzoekingen over de katalytische hydreering van pyridinederivaten ook dit β -nicotyrine zou trachten te hydreeren, een betere oxydatiemethode zocht. Op zijn verzoek deed Mej. C. C. MOLSTER proeven, om nicotine electrolytisch aan een ijzeranode te oxydeeren. Deze proeven gaven niet het gewenschte resultaat.

Het bleek echter, dat de katalytische dehydreeeringsmethode van ZELINSKY, door dezen onderzoeker toegepast op cyclohexaan en derivaten daarvan, ongewijzigd geschikt is om nicotine te dehydreeeren. Leidt men bij 320° nicotinedamp over de platina-asbest-katalysator van ZELINSKY, dan worden vier waterstofatomen per molecuul vlot afgesplitst en men verkrijgt nicotyrine in een opbrengst van 70% van de theoretisch mogelijke. Dit nicotyrine wordt over het pikraat gezuiverd.

Door deze bereidingswijze is β -nicotyrine in practisch elke gewenschte hoeveelheid in het laboratorium te bereiden. Het is duidelijk, dat men na het vinden van deze dehydreeeringsmethode aan de reductie van dit β -nicotyrine zijn volle aandacht kon geven.

Proeven tot katalytische hydreering van α en β -nicotyrine.

OVERHOFF heeft geprobeerd de tusschenproducten voor de α -nicotine-synthese katalytisch te hydreeren. Als katalysator gebruikte

hij de platinaoxyde-katalysator van ADAMS. Hier volgen de resultaten van deze hydreeringsproeven:

N-(2-pyridyl)pyrrool gaf piperidine en pyrrolidine. Beide kernen zijn dus gehydreerd en de binding is doorgebroken.

C-(2-pyridyl)-2-pyrrool gaf 2-piperidyl-2'-pyrrool. Hierbij is dus alleen de pyridinekern gehydreerd. Verder hydreeren gaf 2-piperidyl-2-pyrrolidine, waarin dus beide kernen gehydreerd zijn.

2-pyridyl-3'-pyrrool gaf 2-piperidyl-3'-pyrrool. (Weer is alleen de pyridinekern gehydreerd.)

α -nicotyrine gaf 2-piperidyl-N-methyl-2-pyrrolidine. (Beide kernen gehydreerd.)

β -nicotyrine gaf octohydronicotine, waarin de pyrroolkern geopend is en alle bindingen verzadigd zijn.

Uit dit onderzoek van OVERHOFF bleek dus, dat langs katalytischen weg de reductie welhaast onmogelijk is, daar altijd eerst de pyridine-, daarna pas de pyrrool-kern gehydreerd wordt. (Zie voor latere onderzoeken over deze reductie langs katalytischen weg de bespreking van de publicatie van SPÄTH' pag. 59.)

Proeven tot reductie van β -nicotyrine met zink en zoutzuur.

De directe reductie met zink en zoutzuur, waarmee PICTET en zijn medewerkers zoo weinig succes hadden gehad, werd nog eens door WIBAUT en HACKMANN ¹⁸⁾ geprobeerd. De onderzoeken van CIAMICIAN ¹⁹⁾ en medewerkers over de reductie van pyrrool en methylpyrrolen door middel van zink en azijnzuur, en die van KNORR en RABE ²⁰⁾ door middel van zink en zoutzuur, hadden bewezen dat bij deze weliswaar meer eenvoudige pyrroolverbindingen, wel degelijk reductie langs directen weg mogelijk is. Weliswaar ging op deze manier de reductie slechts tot de partieel gehydreerde pyrrolen, de pyrrolinen. In deze verbindingen is slechts één van de twee dubbele bindingen der pyrroolkern verzadigd: de andere dubbele binding is op deze wijze niet in een verzadigde over te voeren.

WIBAUT en HACKMANN vonden dat het β -nicotyrine door zink en zoutzuur voor 70% wordt gehydreerd tot een dihydroderivaat. Dit kan men over het pikraat zuiveren.

Bij deze reductie ontstond ook steeds een kleine hoeveelheid nicotine. Het bleek dat temperatuurverhoging (tot 100° werd geprobeerd) een gunstige invloed had op deze nicotinevorming: de hoogste opbrengst was ongeveer 12%. Om na te gaan of dit nicotine ontstond uit het nicotyrine via het dihydroproduct, werd het gezuiverde

dihydroproduct nog eens met zink en zoutzuur gereduceerd. Hierbij werd al het dihydronicotyrine onveranderd teruggewonnen. Blijkbaar ontstaan dus het dihydronicotyrine en het nicotine onafhankelijk van elkaar.

Nu werd het dihydronicotyrine aan een katalytische hydreeing onderworpen. Hierbij ontstonden nicotine, een hydreeingsproduct van nicotine (het dihydrometan nicotine van LÖFFLER ²¹⁾) en nicotyrine. Het feit, dat weer nicotyrine in deze reduceerende omgeving gevormd werd, deed een dispropotioneering vermoeden. Inderdaad verkregen WIBAUT en HACKMANN door schudden van het dihydronicotyrine in ijsazijn met platina-katalysator, zonder waterstof-toevoer, nicotine en nicotyrine.

Op deze wijze was dus de β -nicotine-synthese van PICTET en zijn medewerkers vereenvoudigd. Deze reductiemethode kon nu worden toegepast op het door WIBAUT en DINGEMANSE bereide α -nicotyrine. Dit gedeelte van de α -nicotine-synthese, de reductie van het α -nicotyrine tot α -nicotine volgens de door WIBAUT en HACKMANN in de β -reeks gevolgde methode, heb ik mij tot taak gesteld.

Toen de op de volgende bladzijden te beschrijven synthese van het α -nicotine reeds een feit was geworden, verscheen er een publicatie van een Amerikaanschen onderzoeker, CRAIG, die ook dit vraagstuk, zij het langs geheel anderen weg, heeft opgelost. Deze publicatie wordt uitvoerig besproken na behandeling van de door mij doorgevoerde synthese. (zie pag. 61).

Nog later verscheen er een publicatie van SPÄTH en KUFFNER ⁴¹⁾. Deze onderzoekers hebben de reductie van het volgens BLAU uit nicotine verkregen nicotyrine langs katalytischen weg trachten te verwezenlijken. Deze publicatie wordt direct na de volledige beschrijving van mijn synthese uitvoeriger behandeld. Men zie hiervoor pagina 59.

HOOFDSTUK III.

EIGEN ONDERZOEKINGEN TER ORIËNTATIE.

Tot het verkrijgen van de noodige ervaring herhaalde ik de reductie van het β -nicotyrine volgens WIBAUT en HACKMANN. Het nicotyrine voor deze reductie-proeven verkreeg ik op de door OVERHOFF en WIBAUT aangegeven wijze, dus door dehydroëeren van nicotine. Deze dehydroëering verliep volkomen volgens de gegevens. De temperatuur werd op 320° gehouden. Uit de hoeveelheid waterstof, die werd ontwikkeld, bleek dat 70% van het gebruikte nicotine tot nicotyrine gedehydroëerd moest zijn. Het geel gekleurde mengsel van nicotine en nicotyrine nam ik in alcohol op. Deze oplossing druppelde ik in een kokende alcoholische oplossing van zóóveel pikrinezuur, als berekend kan worden uit de hoeveelheid ontwikkelde waterstof, wanneer men rekening houdt met het feit, dat nicotyrine een mono-, nicotine een di-pikraat vormt. Al gauw scheidde zich in de kokende oplossing een geel neerslag af. Nadat alle base was toegevoegd, werd de oplossing nog een tijdje doorgekookt. Dit koken is noodig voor de betere kristallisatie. Daarna filtreerde ik af en liet bekoelen. Daar nicotine-dipikraat slecht, en nicotyrine-pikraat goed in kokende alcohol oplosbaar is, kan men deze stoffen gemakkelijk scheiden. Het nicotyrine-pikraat wordt uit alcohol omgekristalliseerd tot het pikraat bij 168° smelt. Verder omkristalliseeren doet het smeltpunt niet meer stijgen. Uit dit pikraat wordt zuiver β -nicotyrine met kookpunt 274° (bij gewonen druk) verkregen.

Voor de reductie tot dihydronicotyrine wordt 5 gram van dit nicotyrine opgelost in 65 cc. 20% zoutzuur en hieraan in den loop van anderhalf uur, bij een temperatuur van $15-20^\circ$, 10 gram zinkstof toegevoegd; wanneer de waterstofontwikkeling na verloop van dien tijd veel minder is geworden, wordt 70 cc. 38% zoutzuur in zijn geheel bijgegoten. Hierdoor stijgt de temperatuur tot ongeveer 45° ; nu roert men nog circa een uur zonder warmtetoevoer van buitenaf. Daarna wordt de vloeistof met potasch alkalisch gemaakt en met stoom gedestilleerd. Het destillaat, dat rood lakmoes blauw kleurt, schudt men, na verzadigen met potasch, met aether uit. De oplossing wordt

op versch verhit watervrij natriumsulfaat gedroogd, daarna de aether door een Vigreux-opzet van ruim een meter hoogte afgedestilleerd. De olieachtige rest wordt gewogen, in alcohol opgenomen en gevoegd bij een kokende alcoholische oplossing van zooveel pikrinezuur als noodig is voor de vorming van een dipikraat. Door omkristalliseeren uit alcohol wordt een dipikraat verkregen met smeltpunt $163-164^{\circ}$. Een mengsel van dit pikraat met nicotyrinepikraat (smeltpunt 168°) in een verhouding 1 : 1 had een smeltpunt van ongeveer 149° ; het mengsmeltpunt met het door HACKMANN bereide dihydronicotyrine-dipikraat was $163-164^{\circ}$. Dit was dus in volkomen overeenstemming met hetgeen door WIBAUT en HACKMANN gevondene was. De scheiding van dihydronicotyrine-dipikraat en nicotyrinepikraat, door uit alcohol om te kristalliseeren, gaat niet zoo eenvoudig als de scheiding van nicotinedipikraat en nicotyrinepikraat. Het verschil in oplosbaarheid in alcohol van de pikraten van nicotyrine en dihydronicotyrine is namelijk niet zoo heel groot. (Het dipikraat van het eveneens ontstane nicotine scheidt zich direct bij de eerste kristallisatie af). De scheiding van de pikraten van nicotyrine en dihydronicotyrine gelukt nu heel wat eenvoudiger, door in plaats van alcohol benzeen als oplosmiddel te gebruiken, nadat men éénmaal uit alcohol heeft omgekristalliseerd. In benzeen namelijk is nicotyrinepikraat behoorlijk oplosbaar bij kooktemperatuur, dihydronicotyrine-dipikraat daarentegen zoo goed als onoplosbaar.

Ook het pikraat van het bij de reductie ontstane nicotine werd onderzocht: het gaf met een authentiek praeparaat van nicotine-dipikraat geen depressie. De opbrengst aan dihydronicotyrine was 65%, die aan nicotine 6%. Reductie van een grootere portie gaf respectievelijk 71% en 8%.

Nu ik dus het dihydronicotyrine van WIBAUT en HACKMANN verkregen had, leek het interessant na te gaan, welke structuur aan deze base moet worden toegekend. In het nicotyrine waren twee dubbele bindingen in de pyrroolkern aanwezig; op drie manieren kan door additie van twee waterstofatomen één van deze dubbele bindingen er uit verdwijnen. Elk van deze drie manieren geeft een dihydronicotyrine, dat van de andere twee alleen verschilt door de plaats van de overgebleven dubbele binding. In de formules II, III en IV van fig. 4 is dit voorgesteld. Bij nader beschouwen ziet men, dat twee der formules (III en IV) een asymmetrisch koolstofatoom bezitten, de derde (II) niet. Kan het gevormde dihydronicotyrine nu voorgesteld worden door formule III of IV, dan moet het dus splits-

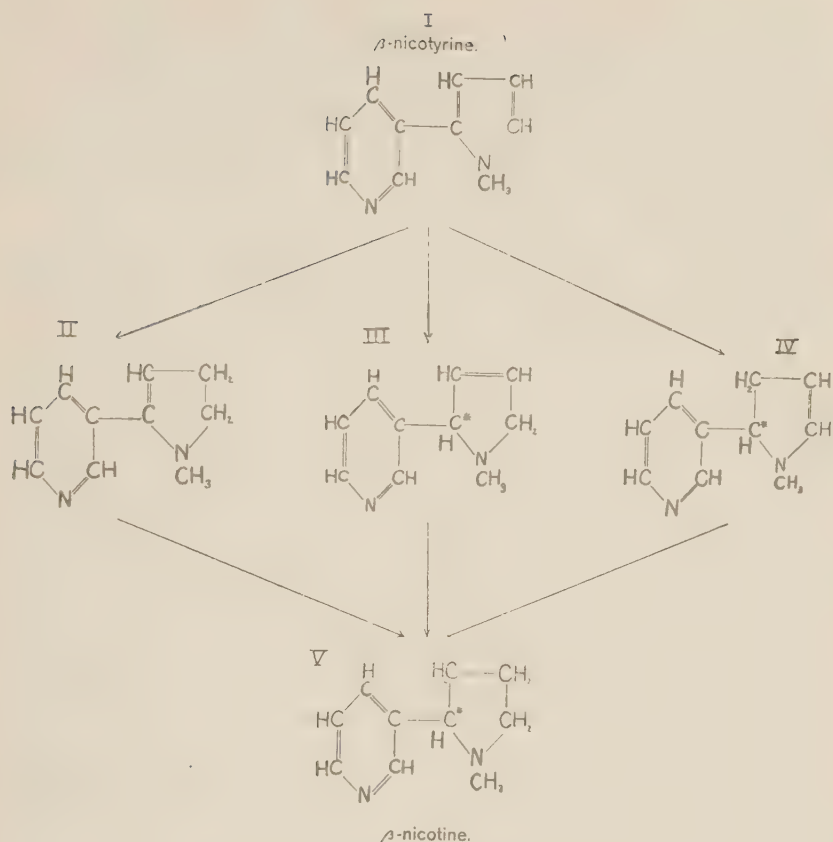


Fig. 4. De drie mogelijke *β*-dihydro-nicotyrinen.
(De asymmetrische C-atomen zijn door een * gemarkeerd.)

baar zijn in optische antipoden; komt het echter overeen met de structuur door formule II voorgesteld, dan is het niet splitsbaar.

Dus heb ik de splitsing in optische antipoden beproefd. Daar PICTET en ROTSCHY bij hun inactief nicotine met succes het d-wijnsteen-*zuur* hadden gebruikt, heb ik dit *zuur* ook hier trachten aan te wenden. Een kristallisaat werd echter niet verkregen. Het mengsel van de ontstane zouten is blijkbaar zoo sterk oplosbaar, zoowel in water als in alcohol, dat van een uitkristalliseeren van een der componenten geen sprake is. Dampst men de oplossing in één der genoemde oplosmiddelen verder in, dan ontstaat slechts, wanneer bijna al het oplosmiddel verdreven is, een glasachtige weke massa, die bij verder indrogen boven zwavel*zuur* in een exsiccator wel hard wordt, maar niet kristallijn. In benzeen zoowel als in aether was het glasachtige

product, zooals trouwens te verwachten was van een dergelijk zout, geheel onoplosbaar. Ter contrôle op mijn wijze van werken werden analoge zouten van wijnsteenzuur gemaakt. Een prachtig gekristalliseerd ditartraat van nicotine en eveneens een monotartraat van nicotyrine, dat zich in zeer lange, ook in hun glans op asbestvezels gelijkende, draadvormige kristallen afzette, kon ik zonder de minste moeite verkrijgen.

Nu moest dus gezocht worden naar een ander geschikt zuur. Het feit, dat wijnsteenzuur een tweebasisch zuur is, dat met het sterk basische nicotine zeer gemakkelijk een ditartraat vormt, met het zwak-basische nicotyrine echter alleen een monotartraat, is misschien oorzaak, dat er van het in basiciteit tusschen nicotine en nicotyrine liggende dihydronicotyrine meerdere zure, neutrale en basische zouten naast elkaar ontstaan, die elkaar wederzijds het uitkristalliseeren beletten. Daarom besloot ik een éénbasisch optisch actief zuur te nemen. Hiervoor werd uitgezocht het α -broomcampher- π -sulfozuur, waarmee POPE ²²⁾ en zijn medewerkers zooveel splitsingen hebben doorgevoerd.

Dit zuur is het eerst in 1891 door MARSH en COUSINS ²³⁾ gemaakt. Zij verkrijgen het als een zwarte teerachtige massa, die in vacuo boven sterk zwavelzuur vast wordt. Deze massa is zeer gemakkelijk oplosbaar in water en geeft dan een sterk zure vloeistof, die met zink of magnesium bij verwarmen waterstof ontwikkelt. Dit teerachtige, hygroscopische, moeilijk om-te-kristalliseeren zuur was natuurlijk voor splitsing van racematen niet te gebruiken.

KIPPING en POPE ²⁴⁾ (1893) trachtten daarom een bereidingswijze te vinden, waarbij het mogelijk is dit zuur in zuiveren toestand in handen te krijgen. De bereiding van het zuur is te splitsen in twee trappen: de bromeering van campher tot α -broomcampher en de sulfoneering van dit α -broomcampher tot α -broomcampher- π -sulfozuur. De eerste trap biedt geen moeilijkheden. Men kan volgens het voortreffelijke voorschrift van ARMSTRONG en MATTHEWS ²⁵⁾ door bromeering bij 100° α -broomcampher in goede opbrengst verkrijgen, zonder dat men last heeft van hinderlijke bijmenging van isomere en hooger gebromeerde verbindingen.

De moeilijkheid van de bereiding van het zuur is gelegen in het feit, dat het α -broomcampher- π -sulfozuur zelf zeer hygroscopisch is en uiterst oplosbaar in water en in het meerendeel der organische oplosmiddelen. Daardoor is het niet mogelijk dit zuur door omkristalliseeren te reinigen. Men moet dus een ander, wel te zuiveren, product be-

reiden, waaruit men door een omzetting, die geen kans op nieuwe verontreiniging geeft, het zuur kan verkrijgen. KIPPING en POPE kozen hiervoor het natriumzout. Later (1895) gaan ze over op het ammoniumzout, aangezien het eenmaal aanwezige natrium-ion slechts zeer lastig weer te verwijderen is. Dit is met het ammonium-ion niet het geval: door koken met baryt in waterige oplossing wordt de ammoniak verdreven en door toevoegen van zwavelzuur, waarbij men overmaat moet vermijden, slaat het barium als sulfaat neer en een waterige oplossing die alleen het zuur bevat blijft achter. Het natrium- en het ammoniumzout bleken namelijk van de in aanmerking komende zouten relatief het minst oplosbaar en dus voor omkristalliseeren het meest geschikt.

De sulfoneering zelf voerden KIPPING en POPE eerst uit met rookend zwavelzuur (1893), doch door de groote hoeveelheden zuur, die weer verwijderd moesten worden, gingen zij later (1895) op de methode van MARSH en COUSINS over en sulfoneerden als dezen met chloor-sulfonzuur.

Naar deze methode met chloorsulfonzuur wordt door hen in latere publicaties steeds verwezen. Daarom koos ik haar voor de bereiding van het broomcamphersulfozuur, dat ik voor de splitsing van het β -dihydronicotyryne wilde gebruiken. Ik vond echter geheel andere resultaten, dan KIPPING en POPE opgeven. Want, terwijl zij een nagenoeg quantitative opbrengst aan ammoniumzout verkregen, kon ik slechts zeer weinig van een donker gekleurd product afscheiden. Pogingen, dit door omkristalliseeren om te zetten in een zuiver product, mislukten ten eenenmale. Ik probeerde daarom het volgende zout, het bariumzout, af te zonderen en om te kristalliseeren. Inderdaad gelukte dit, maar niet in een dusdanige opbrengst, dat op deze manier een behoorlijke portie broomcamphersulfozuur kon worden gemaakt.

Eindelijk vond ik een publicatie van POPE en READ ²⁶⁾ (1910), die vijftien jaren na de chloorsulfonzuur-methode verschenen was, en waarin de schrijvers berichten, dat zij de methode met chloorsulfonzuur hebben verlaten omdat deze niet prettig is en nu weer met rookend zwavelzuur sulfoneeren. Door een zwavelzuur met hooger SO_3 -gehalte te nemen, is het niet noodig een zoo groote overmaat te gebruiken als bij de vroegere methode. Hierdoor vervallen dan de bezwaren die aan deze methode kleefden. Echter wijzen zij er met nadruk op, dat men er zorg voor moet dragen, dat het gebruikte water en de gebruikte chemicaliën vrij van chloriden zijn, daar de aanwezigheid van ammoniumchloride de kristallisatie van het ammoniumbroomcamphersulfonaat verhindert. Dit verklaart dus hoe het komt, dat

ik bij de bereiding van het broomcamphersulfozuur op de chloor-sulfonzuur-methode zooveel moeilijkheden ondervond bij het kristalliseeren van het ammoniumzout. Het is echter niet duidelijk, hoe POPE en zijn medewerkers bij de chloorsulfonzuur-methode dit bezwaar niet vermelden, bij welke methode toch het ammoniumchloride in groote hoeveelheid (uit het gebruikte zuur) aanwezig is, en bij de oleummethode reeds last ondervinden van het in het gebruikte water aanwezige chloride.

Een bereiding van het zuur volgens deze nieuwe methode gaf uit 95 gram broomcampher 100 gram zuur.

Nu ik dus het broomcamphersulfozuur verkregen had, werden 10 gram dihydro-nicotyrine met 40 gram van het zuur, dit is de berekende hoeveelheid, in water samengebracht. Nadat het een paar weken in een exsiccator boven zwavelzuur gestaan had, was er nog niets uit-gekrystalliseerd, ondanks herhaaldelijk krassen met een glasstaaf langs den wand van de krystalliseerschaal; ook afwisselend afkoelen in koolzuur en alcohol en weer op temperatuur laten komen had geen uitkrystalliseeren tot gevolg. Tenslotte was al het water door het zwavelzuur opgenomen en een ingedroogde, glasachtige rest in de krystalliseerschaal achtergebleven. Oplossen in alcohol en laten staan gaf ook weer dit amorphe product terug. In benzeen of aether was het zout niet oplosbaar, in aethylacetaat zeer weinig. Nu werd het in een vacuumexsiccator aan zijn lot overgelaten en na een vol jaar staan bleken er kristallen gevormd te zijn. Een nieuwe hoeveelheid versch dihydro-nicotyrine werd nu met de noodige hoeveelheid broomcamphersulfozuur gemengd in alcoholische oplossing, en de alcohol weer afgedampt. Dit gaf weer de glasachtige amorphe massa. Daarna probeerde ik met verschillende oplosmiddelen een verschil in oplosbaarheid te constateeren van het gekrystalliseerde product en mijn versch amorph zout. Water en alcohol losten alles direct op, ook aceton loste nog te veel op, aethylacetaat te weinig, aether en benzeen in het geheel niets. Ik moest dus een oplosmiddel vinden, waarin het zout meer oplosbaar was dan in aethylacetaat, maar minder dan in aceton. Dit werd gevonden in methylaethylketon: bij kookhitte was na eenigen tijd een behoorlijke hoeveelheid van het amorphe product erin opgelost; na afkoelen en enten met een klein kristalletje van het gekrystalliseerde product, verkreeg ik den volgende morgen de eerste kristallen van het zout.

De kristallen werden vele malen omgekristalliseerd. Vanaf de derde

kristallisatie werd telkens van de eerstgevormde kristallen de draaiing in alcoholische oplossing bepaald. De gevonden waarden staan hieronder vermeld:

- 1) 0,254 gr. tot 10 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 1^{\circ},88$. $[\alpha]_D^{20} = 74^{\circ},03$.
- 2) 0,695 gr. tot 10 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 5^{\circ},53$. $[\alpha]_D^{20} = 79^{\circ},56$.
- 3) 0,267 gr. tot 10 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 2^{\circ},36$. $[\alpha]_D^{20} = 86^{\circ},32$.
- 4) 0,371 gr. tot 10 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 3^{\circ},20$. $[\alpha]_D^{20} = 86^{\circ},34$.
- 5) 2,41 gr. tot 25 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 8^{\circ},38$. $[\alpha]_D^{20} = 86^{\circ},92$.
- 6) 0,445 gr. tot 10 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 3^{\circ},90$. $[\alpha]_D^{20} = 87^{\circ},64$.

Het hoogste smeltpunt had praeparaat 6; dit smolt bij 115° .

Ook van hetgeen na indampen van de moederloog zich nog afscheidde werd de draaiing bepaald. Gevonden werd:

- 7) 0,613 gr. tot 25 cc. in 2 d.m. buis. $\alpha = 3^{\circ},09$. $[\alpha]_D^{20} = 63^{\circ},16$.
- 8) 0,515 gr. tot 10 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 3^{\circ},20$. $[\alpha]_D^{20} = 62^{\circ},13$.
- 9) 0,116 gr. tot 10 cc. in 1 d.m. buis. $\alpha = 0^{\circ},72$. $[\alpha]_D^{20} = 62^{\circ},05$.

Ook werd de base een paar keeren vrij gemaakt door de waterige oplossing van een afgewogen hoeveelheid broomcamphersulfonaat met potasch alkalisch te maken, dan met aether uit te schudden en deze aether op een bepaald volume te brengen. De draaiing van deze aetherische oplossing werd bepaald. Daar het niet mogelijk bleek het dihydronicotyryngehalte in deze oplossing te bepalen, noch door titreeren met verdund zwavelzuur, noch door neerslaan als pikraat, hebben deze proeven alleen kwalitatieve waarde. Ik heb draaiingen van $+0^{\circ},5$ en $-0^{\circ},2$ gevonden. De hieruit berekende waarde voor de soortelijke draaiing van het d-dihydronicotyryne in aetherische oplossing (ongeveer 300 mgr., hoogstens 326 mgr. van de base was opgelost tot 10 cc.) zou dan ongeveer $+15^{\circ}$ moeten zijn. Ook werd nog van een ander broomcamphersulfonaat een pikraat bereid, door eerst de base vrij te maken en daarna pikrinezuur toe te voegen: dit pikraat was optisch actief; zijn smeltpunt lag evenals dat van het racemaat bij $163-164^{\circ}$. De soortelijke draaiing van dit pikraat bedroeg $\pm 16^{\circ}$.

Door deze gedeeltelijke splitsing is dus aangetoond, dat het dihydronicotyryne-molecuul een asymmetrisch koolstofatoom moet bevatten en dat dus zijn structuur moet worden voorgesteld door formule III of IV van fig. 4.

Het was nu interessant na te gaan of het dihydronicotyryne, dat PICTET en CRÉPIEUX verkregen hadden door reductie van het monojoodnicotyryne, identiek was met het door WIBAUT en HACKMANN

bereide. Daarom probeerde ik dit joodnicotyrine en zijn reductieproduct te maken, maar zonder succes. Ook Mej. DINGEMANSE en HACKMANN hadden hierop reeds tevergeefs hun krachten beproefd.

PICTET en CRÉPIEUX geven op, dat hun dihydronicotyrine bij 248° kookt en het pikraat ervan bij 156° smelt: het hier bereide kookt bij $244\text{--}246^{\circ}$, het pikraat smelt bij $163\text{--}164^{\circ}$. Het is dus niet uitgesloten te achten, dat deze twee dihydronicotyrenen identiek zijn, indien men aanneemt, dat het door PICTET bereide nog onzuiver was.

In de literatuur worden behalve deze nog twee dihydronicotyrenen beschreven. PICTET en ROTSCHY ²⁷⁾ vonden in de tabak nog een dihydronicotyrine, dat bij $266\text{--}267^{\circ}$ kookt. EHRENSTEIN ²⁸⁾ heeft echter aangetoond, dat deze stof een 2-3'-pyridylpyrrolidine (nornicotine) is, dus een nicotine, waarbij de methylgroep aan de pyrrolidinekern ontbreekt. NOGA ²⁹⁾ vond in de afval van Turksche tabak een bij 293° kokende base, waarvan hij meedeelt dat deze inactief is, dus niet splitsbaar, bij oxydatie nicotinezuur geeft, en waarvan de analyse op $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$ klopt. Op grond van deze eigenschappen geeft hij deze verbinding de structuur I (fig. 4). Analyse-opgaven en smeltpunten van zouten van deze stof ontbreken echter, zoodat ook dit dihydronicotyrine niet met het hier verkregene vergeleken kan worden.

Zooals reeds eerder meegedeeld, hebben WIBAUT en HACKMANN tevergeefs getracht het dihydronicotyrine, door het nogmaals aan een reductie met zink en zoutzuur te onderwerpen, tot nicotine te reduceeren. Ook ik heb deze reductie nog eens ingezet, maar het dihydronicotyrine werd onveranderd teruggevonden. De disproportioneering van dit in ijsazijn opgeloste dihydronicotyrine door schudden met fijn verdeeld platina in een stikstof-atmosfeer, verliep geheel parallel aan het hierover door WIBAUT en HACKMANN gepubliceerde.

De opbrengst aan nicotine door directe reductie met zink en zoutzuur bleek volgens de onderzoeken van WIBAUT en HACKMANN gunstig beïnvloed te worden door verhooging van de reductie-temperatuur tot 100° . Ook ik kon dit bevestigen: de opbrengst aan nicotine steeg tot 12%.

HOOFDSTUK IV.

SYNTHESE VAN HET α -NICOTINE.

Bereiding van het α -nicotyrine.

Nu moest dus de reductie-methode van WIBAUT en HACKMANN toegepast worden op het α -nicotyrine. Hiervoor was echter een voldoende hoeveelheid van deze stof noodig. Deze werd dus bereid.

2-aminopyridine.

Het voorschrift van TSCHITSCHIBABIN en SEIDE gaat uit van 100 gram pyridine, 50 gram natriumamide en 100 cc. toluen. Volgens de ervaringen van dit laboratorium, waar het 2-aminopyridine herhaaldelijk bereid is, doet men beter, iets meer natriumamide te nemen. Het voorschrift, door mij herhaaldelijk gevolgd, is:

60 gram natriumamide worden fijngemalen (veiligheidsbril!) en in een rondbodem van twee liter inhoud met 150 cc. vooraf op natriumdraad gedroogde toluen overgoten. Dan voegt men 100 gram versch gedestilleerde, vooraf op bariumoxyde gedroogde, pyridine toe. De rondbodem wordt aan een terugvloeikoeler in een oliebad verhit. De temperatuur wordt gedurende een half uur op 100° gehouden, daarna op 120–130° gebracht. Na ongeveer een uur verhitten treedt de reactie in onder heftig opschuimen van de inmiddels zwart geworden vloeistof. Na twee uren is de reactie vrijwel afgelopen; we verhitten nog een uur of zeven na, laten dan bekoelen en ontleiden het ontstane product met water. Daar deze ontleding met water zeer heftig verloopt, is het aan te bevelen het in den vorm van ijs toe te voegen en bovendien van buitenaf nog met ijs te koelen. Na afloop wordt de donkere toluenlaag van de lichter gekleurde waterlaag met behulp van een scheitrechter gescheiden, de waterlaag met potasch verzadigd en nog eenige malen met aether uitgeschud. De toluen- en aetherextracten worden gedurende een nacht op watervrij natriumsulfaat gedroogd, daarna worden de oplosmiddelen afgedestilleerd. Er blijft een dikke zwarte olie achter, die, nog warm in een Claisen-kolf gebracht, aan een destillatie onder verminderde druk wordt onderworpen, waarbij het 2-aminopyridine overgaat tusschen 100 en 125°

bij 15 mM. druk. De gemiddelde opbrengst uit 100 gram pyridine is 85 gram. Na omkristalliseeren uit benzeen, waaraan bij de temperatuur van het stoombad zooveel ligroïne is toegevoegd, dat juist de ontstane troebeling nog weer oplost, verkrijgt men witte blaadjes met een smeltpunt van 58°,5. (78 gram)

Deze porties kunnen zonder bezwaar voor het opbrengstpercentage verdubbeld worden, terwijl het voordeelig is gelijktijdig twee van dergelijke dubbele porties te verhitten en deze samen op te werken. De opbrengst per keer is dan 300 gram. (66% der theorie).

Slijmzuur.

Dit werd bereid volgens het voorschrift van TOLLENS en KENT ³⁰⁾: 800 gram melksuiker worden met 5360 cc. water en 2640 cc. salpeterzuur van 65% (s.g. 1,4) in een tien-liters porceleinen schaal op een waterbad verhit. Alles gaat in oplossing. Dan begint na een tijdje de reactie, kenbaar aan het uitstooten van bruine dampen. Wanneer na eenige dagen het volume tot 1350 cc. is geslonken, laat men bekoelen, voegt dan 800 cc. water toe en laat op een koele plek het geheel een paar dagen staan. Dan afzuigen op een trechter met asbest, en het op het filter achterblijvende slijmzuur met een paar liter water uitwasschen, tot dit water geen salpeterzuur meer bevat (ringreactie). Het slijmzuur wordt gedroogd en is voor verdere verwerking geschikt. Opbrengst uit 800 gram melksuiker ongeveer 350 gram. (75 %.)

N-(2-pyridyl)pyrrool.

Dit wordt gemaakt volgens het voorschrift van WIBAUT en DINGEMANSE:

25 gram 2-aminopyridine worden met 28 gram slijmzuur in een mortier innig gemengd en in een retortje gebracht. Dit retortje wordt in een luchtbad langzaam verhit. Als de thermometer in het retortje 140° aanwijst, begint water over te gaan; vrij gauw daarna volgt een lichtgele olie. Naarmate de temperatuur stijgt, wordt de overgaande olie donkerder. Vanaf ongeveer 250° gaat niets meer over. Door te blijven verhitten tot de thermometer 300° aanwijst, verkrijgt de achterblijvende kool een broze consistentie, waardoor zij zich na afkoelen door voorzichtig kloppen gemakkelijk laat verwijderen. De hoeveelheid overgedestilleerde olie bedraagt 31—34 gram (het overgegene water meegewogen). Door het destillaat tien malen met heet water, waarin het aminopyridine wel, het N-pyridylpyrrool niet oplosbaar is, uit te schudden, kan men het onveranderd mee overgegene aminopyridine verwijderen. De scheiding door

destillatie is namelijk niet mogelijk. De overgebleven olie wordt nu gedroogd op watervrij natriumsulfaat en daarna onder verminderde druk gedestilleerd. Bij een druk van 15 mM. gaat tusschen 140 en 150° vrijwel zuiver N-pyridylpyrrool over. Opbrengst uit 25 gram aminopyridine 5—7 gram. (8.35 %.)

De bereidingswijzen van 2-aminopyridine en slijmzuur zijn geschikt voor het verkrijgen van groote hoeveelheden van deze stoffen, maar de condensatie van deze stoffen laat niet toe grootere dan dubbele porties te verwerken. Want bij grootere porties daalt de opbrengst aan N-pyridylpyrrool aanzienlijk. Proeven, om dit te voorkomen, mochten niet tot bevredigender resultaten leiden, zoodat deze methode van WIBAUT en DINGEMANSE nog wel eenigen tijd zal moeten worden gehandhaafd. Het inbrengen van koperkrullen in een grootere portie, om een meer gelijkmatige temperatuurverdeeling te krijgen, baatte niet: de opbrengst was niet noemenswaard grooter, dan zonder deze toevoeging. Ook het verhitte in watervrije glycerine, op de manier zooals dit voor de bereiding van het pyrrool zelf uit ammoniummucaat gebruikelijk is, gaf geen betere resultaten. Dat een toevoeging van aluminiumoxyde als katalysator de opbrengst gunstig beïnvloedt, zooals TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN beschrijven, werd ook niet geconstateerd.

N-pyridylpyrrool → *C-pyridylpyrrool*.

Ook deze reactie werd uitgevoerd op de door WIBAUT en DINGEMANSE beschreven wijze. De hoeveelheid per keer om te zetten uitgangsmateriaal kon zonder schade opgevoerd worden tot 100 gram. Speciale aandacht werd besteed aan de voorwaarden voor het ontstaan van het tweede C-pyridylpyrrool, dat TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN, in tegenstelling met WIBAUT en DINGEMANSE, immers niet hadden gevonden. Het bleek nu dat het aan te bevelen is, zoowel om de verharsing in de buis te beperken, als om zooveel mogelijk van dit C-(2-pyridyl)-3-pyrrool te krijgen, de snelheid van doorleiden zoo groot mogelijk te maken. Daarbij is het dus weer noodig, dat, om geen onomgezet materiaal in de ontvanger op te vangen, de temperatuur niet beneden 710° daalt. (WIBAUT en DINGEMANSE geven 690—700° op). Bij voldoende snel doorleiden is een nog hoogere temperatuur in het geheel niet schadelijk, ja zelfs voordeelig.

In het begin was een verticale opstelling gekozen, waar ik boven in de buis het N-pyridylpyrrool uit een buret toe kon druppelen, terwijl de omzettingsproducten de buis aan de onderzijde weer konden verlaten. Bij deze opstelling is snel doorleiden echter niet mogelijk,

doordat de stukjes puimsteen, als katalysator in de buis aanwezig, te dicht opeengestapeld raakten en daardoor de buis te snel verstopten. Uit de op deze wijze verkregen zeer dikke, op teer gelijkende, massa is slechts weinig 2-2'-pyridylpyrrool over te stoomen; 2-3'-pyridylpyrrool werd in het geheel niet verkregen: zelfs na eenige weken staan, kristalliseerde uit het in de stoomkolf achtergebleven gedeelte niets uit. Uittrekken met kokend water en afkoelen van de ontstane oplossing gaf evenmin kristallen: na indampen bleek er niets in het water te zijn opgelost.

Omdat deze manier een zoo slechte opbrengst gaf, nam ik weer de horizontale opstelling, zooals die ook door WIBAUT en DINGEMANSE was gebruikt. Hierin werden een paar kleine veranderingen aangebracht. Een fractioneerkolfje van 100 cc. (Jena-glas) werd door middel van een buisje van Sibor-glas aan een Supermax-reactiebuis gesmolten. Deze buis, met puimsteen gevuld, ligt, onder een kleine hoek naar beneden hellend, in een elektrische oven, die op 710° verhit wordt. Aan het andere einde is een snavel bevestigd, die in de ontvanger, een rondbodemp waaruit later overgestoomd zal worden, uitmondt. Het fractioneerkolfje wordt in een kalium-natriumnitraatbad verhit op 350° . In dit kolfje mondt een buret uit, waarin het pyridylpyrrool, dat moet worden omgezet, aanwezig is. Dit pyridylpyrrool kookt bij 259° . Laat men dit nu in de op 350° verhitte kolf vallen, dan zal het direct verdampen en door de heete buis stroomen. Door deze werkwijze wordt de stof zeer snel op de verlangde temperatuur gebracht en blijft daarop slechts zoo lang als noodig is om de reactie in de gewenschte richting te doen verloopen. Door nu de kraan van de buret meer of minder te openen, kan de gunstigste snelheid worden verkregen. Deze bleek bij 125 cc. per uur te liggen. Als men hierna overstoomt, verkrijgt men in een opbrengst van 50% 2-2'-pyridylpyrrool en in een van 10% 2-3'-pyridylpyrrool.

Leidt men langzamer door, dan is het product in den ontvanger veel donkerder en blijkt vooral de opbrengst aan 2-3'-pyridylpyrrool achteruit gegaan te zijn: de opbrengst aan 2-2'-pyridylpyrrool is hiervoor minder gevoelig.

Het feit, dat dit hooger smeltende isomeer wel bij snel, niet bij langzaam doorleiden wordt gevonden, verklaarde, waarom TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN dit niet hadden gevonden. Een verklaring zou kunnen zijn, dat dit pyridylpyrrool misschien minder stabiel is dan het lager smeltende isomeer en dus bij langer blijven op de temperatuur van 710° uit elkaar valt. Een andere verklaring zou zijn, dat eerst het 2-3'-pyridylpyrrool ontstaat en daaruit het 2-2'-pyridylpyrrool.

Een proef kon dit gemakkelijk uitmaken. Hiervoor werd een zorgvuldig gereinigde buis genomen en 5 gram van het isomeer van smeltpunt 132° hier doorheen gedestilleerd. Door het hoge smeltpunt was het niet zoo eenvoudig deze stof uit een buret toe te druppelen; daarom werd ze in haar geheel in de kolf gebracht en gedestilleerd. Inderdaad kon nu uit het wel sterk ontlede destillaat, (sterk ontleed, doordat dit zoo lang onderweg was), een halve gram van het 2-2'-pyridylpyrrool met stoom overgedestilleerd worden. Een herhaling van de proef bij een druk van 15 mM., om het pyridylpyrrool sneller te doen overgaan, gaf een dergelijk resultaat: uit 5 gram 2-3'- werd 1 gram 2-2'-pyridylpyrrool verkregen. Ook nu was met een van te voren zorgvuldig gereinigde buis gewerkt.

Door deze proeven is dus aangetoond, dat het eerst ontstane 2-3'-pyridylpyrrool van smeltpunt 132° bij de reactie-temperatuur overgaat in het 2-2'-pyridylpyrrool van smeltpunt 90° ; de snelheid van deze laatste reactie is echter blijkbaar niet zóó groot, dat we het 2-3'-pyridylpyrrool niet meer kunnen vatten.

Pogingen tot reductie van het 2-2'-pyridylpyrrool.

Nu de reductie van het β -nicotyrine met zink en zoutzuur gelukt was, heb ik geprobeerd of het mogelijk was, door deze reductiemethode toe te passen op 2-2'-pyridylpyrrool, tot een nornicotine te komen: dit is dus een nicotine, waarvan de methylgroep aan het stikstofatoom van de pyrrolidinekern door waterstof is vervangen. Indien dit gelukte, beteekende het misschien een vereenvoudiging van de α -nicotine-synthese.

Ik heb dus eerst getracht, dit 2-2'-pyridylpyrrool te reduceeren, volkomen het recept van WIBAUT en HACKMANN voor de reductie van het β -nicotyrine volgende.

5 gram 2-2'-pyridylpyrrool wordt in 70 cc. 20% HCl opgelost, en hieraan in den loop van anderhalf uur 24 gram zinkstof toegevoegd, onder sterk roeren. Temperatuur $15-20^{\circ}$. De kleur van de oplossing wordt vrij snel van olijfkleurig, lichtgroen en na toevoeging van 50 cc. 38%ig HCl ontstaat er een lichtgroen schuim, dat uit kristalletjes bestaat en afgefiltreerd wordt. Deze kristalletjes zijn zeer gemakkelijk oplosbaar in water en alcohol en hebben na omkristalliseeren (uit alcohol) een smeltpunt van 179° . Bij toevoegen van loog of ammoniak aan de waterige of alcoholische oplossing troebelde de vloeistof en er scheidde zich een witte vaste stof af, die afgezogen, gewasschen

en gedroogd werd. Het smeltpunt van deze stof is 90° . Dit was ook het smeltpunt van mijn uitgangspunt, daarom is een mengsmeltpunt met deze stof bepaald. Dit werd gevonden bij 90° . Ook klopte het smeltpunt van het zoutzure zout, dat ik gevonden had, met dat van het chloorhydraat van 2-2'-pyridylpyrrool, door WIBAUT en DINGEMANSE bereid. Dus was mijn uitgangsstof onveranderd gebleven en door de toevoeging van het sterke zuur uitgezouten.

Waar dit chloorhydraat misschien in alcohol beter opgelost zou blijven, daar het immers mogelijk is, dat het zich door zijn geringe oplosbaarheid in zoutzuur aan de reductie onttrekt, deed ik nu een reductie in alcoholisch milieu. Doch ook nu werd het zoutzure zout weer afgescheiden. In meer verdunde oplossing, zóó dat alles opgelost blijft, heeft ook geen reductie plaats: door overstoomen wordt alleen 2-2'-pyridylpyrrool verkregen.

Hierna heb ik de reductie in een aceton-oplossing nagegaan: ofschoon nu alles opgelost bleef, vond ik alleen de uitgangsstof terug.

Blijkbaar is het dus niet de geringe oplosbaarheid, die de reductie verhindert. Daarom heb ik getracht door verhoogen van de temperatuur de reductie te bewerkstelligen. Eerst werd het in alcoholische oplossing bij kookhitte geprobeerd. De reductiekolf was voor dit doel voorzien van een terugvloeikoeler, terwijl droog zoutzuurgas werd ingeleid. De reactietemperatuur bedroeg 85° . Het resultaat was wederom negatief.

Hierna werd in een open vat in kokend zoutzuur gereduceerd. De temperatuur liep op van 110 tot 125° . Ook deze poging gaf geen nornicotine.

Tenslotte werd in boterzuur-milieu gereduceerd. De opstelling was geheel gelijk aan die, voor de reductie in kokende alcohol beschreven, dus met terugvloeikoeler en inleidbuis voor zoutzuurgas. Doch zelfs bij de kooktemperatuur van boterzuur, 162° , werd geen reductie bereikt. Voor de reducties, die bij kookhitte werden uitgevoerd, werd gegraneleerd, in plaats van poedervormig, technisch zink gebruikt.

Het schijnt dus wel, dat bij 2-2'-pyridylpyrrool reductie met zink en zoutzuur niet mogelijk is.

Methyleering van het 2-2'-pyridylpyrrool. Bereiding α -nicotyrine.

Deze methyleering was tot nu toe in dit laboratorium steeds uitgevoerd door eerst de kaliumverbinding van het 2-2'-pyridylpyrrool te bereiden en daarna deze kaliumverbinding met methyljodide in aetherische oplossing te laten reageeren.

TSCHITSCHIBABIN en BYLINKIN voerden deze methyleering op andere wijze uit: zij gebruikten namelijk toluen-*p*-sulfozure-methylester. Ook deze methode is nogal omslachtig.

Daarom werd geprobeerd deze methyleering op een eenvoudiger wijze door te voeren, door het pyridylpyrrool direct te methyleeren; dus zonder de kaliumverbinding eerst te bereiden.

Eerst probeerde ik te methyleeren met dimethylsulfaat in alkalisch milieu. Deze methode is immers met succes in vele gevallen voor de invoering van de methylgroep gebruikt. Ik verwijs hiervoor naar de alkyleeringen van phenol door ULLMANN ³¹⁾. Deze leveren allen opbrengsten van 90%.

Bij de groote overeenkomst in eigenschappen van pyrrool met phenol ³²⁾ was het dus mogelijk, dat deze methode van methyleeren ook hier toe te passen zou zijn.

Maar, ofschoon ik meerdere keeren zeven uren lang schudde, en gedurende dien tijd ieder kwartier nieuw dimethylsulfaat en natronloog toevoegde, werd toch bij opwerken alleen het onveranderde C-pyridylpyrrool verkregen.

Dat deze methyleering van het 2-2'-pyridylpyrrool door middel van dimethylsulfaat in alkalisch milieu niet gelukte, klopt met de ervaring van PICTET en CRÉPIEUX ⁷⁾, die getracht hebben het isomere 3-2'-pyridylpyrrool te methyleeren met methylzwavelzure kali in methylalcoholische oplossing (in toegesmolten glazen buizen) bij 100°. Ook zij constateerden, dat er geen omzetting had plaats gevonden en het 3-2'-pyridylpyrrool onveranderd teruggewonnen kon worden. Hierna zijn zij overgegaan tot de methyleering met methyljodide over de kaliumverbinding.

Een andere directe methyleeringsmethode is die met diazomethaan. Dit geeft een buitengewoon elegante en glad verloopende methyleering, die bij phenolen altijd succes heeft. Dus werd ook deze methode door mij geprobeerd.

Het diazomethaan is door VON PECHMANN ³²⁾ in 1895 het eerst bereid. Door namelijk chloormierenzure ester met methylamine te koppelen verkreeg hij het methylurethaan. Dit werd gediazoteerd op de gewone wijze en er ontstond dan nitrosomethylurethaan. Door koken van dit nitrosomethylurethaan met methylalcoholische kaliloog in tegenwoordigheid van aether, destilleert direct een aetherische oplossing van het gasvormige diazomethaan over. Deze methode wordt zeer veel gebruikt, maar het ontstane product bevat steeds

methanol, dat van grooten invloed is op de omzetting van het diazomethaan. Om deze reden heeft MEERWEIN ³⁴⁾ in 1928 deze methode veranderd. Hij zet het nitrosomethylurethaan om met natriumglycolaat-oplossing en drijft het gas over, door een stikstofstroom door te leiden. Wil men echter op deze manier water- en alcoholvrije oplossingen bereiden zonder gevaar voor explosies, dan is deze methode nogal tijdroovend en vervelend. Bovendien heeft het nitrosomethylurethaan een onaangename werking op de huid en de ademhalingsorganen.

De methode, in GATTERMANN ³⁵⁾ beschreven, is afkomstig van STAUDINGER ³⁶⁾. Deze methode lijkt zeer eenvoudig, daar uit de uitgangsubstanten hydrazine, chloroform en alcoholische loog direct diazomethaan wordt verkregen. De opbrengst is echter erg wisselend en altijd slecht. Bovendien moet men, om de snelheid der omzetting te kunnen regelen, in tamelijk verdunde alcoholische oplossing werken, waardoor het diazomethaan in sterke verdunning, met veel alcohol-damp gemengd, overgaat.

Vandaar dat ARNDT en AMENDE ³⁷⁾ de methode van WERNER ³⁸⁾, die deze in 1919 gepubliceerd had, weer opvatten. De bereiding van het diazomethaan op deze wijze heeft namelijk boven de andere methoden vóór, dat men hierbij geen huid en slijmvliezen aantastende uitgangsstoffen noodig heeft, en als laatste product voor de uiteindelijke diazomethaan-afsplitsing het nitrosomethylureum in handen krijgt, waaruit op zeer eenvoudige wijze zuiver diazomethaan kan worden verkregen. Ook het nitrosomethylureum tast huid en slijmvliezen niet aan en is stabiel. Men kan dus dit nitrosomethylureum bewaren en hieruit door omzetting met geconcentreerde loog bij lage temperatuur het diazomethaan verkrijgen volgens de vergelijking:



Bij deze reactie ontstaat dus alleen water, dat gemakkelijk kan worden verwijderd. De reactie heeft reeds plaats bij 0°, zoodat men niet behoeft te destilleeren.

Deze methode werd weinig gebruikt, hetgeen misschien te wijten is aan het feit, dat WERNER het nitrosomethylureum uit zuiver methylureum bereidde. Dit methylureum zelf is namelijk niet eenvoudig te verkrijgen.

ARNDT en AMENDE hebben nu deze methode in zooverre veranderd, dat zij niet uitgaan van methylureum. Zij verkrijgen deze stof wel als tusschenproduct, doch isoleeren haar niet.

In een met ijs en zout gekoeld bekglas worden in 250 cc. 20%ige ammonia, onder sterk roeren, 160 gram dimethylsulfaat zóó snel

gedruppeld, dat de temperatuur niet boven -1° stijgt: het tempo is ongeveer 1 druppel per seconde; de duur van het indruppelen ongeveer een uur. Dan laat men het bekglas langzaam op kamertemperatuur komen en verhit daarna tot een matige gasontwikkeling optreedt, die men een kwartier lang laat duren; tenslotte kookt men gedurende 10 minuten zeer krachtig in de zuurkast.

Op deze manier heeft men een oplossing van het zwavelzure zout van methyamine verkregen. De bereiding van deze stof is natuurlijk ook mogelijk door Hofmann'sche afbraak van acetamide met broomloog. Ook is het methyamine-chloorhydraat in den handel verkrijgbaar.

Aan deze oplossing voegt men nu 100 cc. koud water en 75 gram technisch kaliumcyanaat toe, verwarmt tot begin van koken en kookt zachtjes door. De vloeistof begint eerst te schuimen en komt daarna weer tot rust. Als het schuimen heeft opgehouden, kookt men nog een kwartier lang door. Nu voegt men 100 cc. water en 60 gram natriumnitriet toe, koelt af tot 0° en laat dan een afgekoeld mengsel van 75 gram zwavelzuur in 225 cc. water toevloeden. Het zich als schuim afzettende neerslag van nitrosomethylureum wordt afgezogen, met ijskoud water gewasschen, op een poreus bord van overtollig vocht ontdaan en uit 60 cc. methanol omgekristalliseerd. Opbrengst 30 gram zuiver nitrosomethylureum. Dit wordt bewaard in een stopflesch van bruin glas, die men eerst een dag lang gevuld en geopend in een vacuumexsiccator boven chloorcalcium of zwavelzuur laat staan.

Het benoodigde kaliumcyanaat was niet aanwezig in het laboratorium en ook niet direct te krijgen. Dus werd ook dit gemaakt en wel door zorgvuldig gedroogd en tot poeder gewreven geelbloedloogzout innig te vermengen met door smelten gereinigd kaliumbichromaat en dan telkens een schepje van dit mengsel op een verwarmde ijzeren plaat („stofblikje”) te strooien. De temperatuur van het blikje moet zoodanig zijn, dat het mengsel juist reageert, hetgeen te constateeren valt door het opgloeien van een deel ervan. Van dit punt uit breidt zich het gloeiverschijnsel als een vurige zoom uit op het steeds nieuw toegevoegde. Dan wordt het ontstane kaliumcyanaat omgekristalliseerd uit 70%ige alcohol.

Het op deze wijze verkregen nitrosomethylureum wordt nu als volgt omgezet tot diazomethaan:

100 cc. zuivere aether worden op 30 cc. 40%ige kaliloog geschonken en hieraan worden, onder koelen met ijs en schudden, 10 gram fijngepoederd nitrosomethylureum, in kleine porties tegelijk, toegevoegd; de goed te volgen reactie is in 1 à 2 minuten afgelopen.

De diepgele aetherlaag kan gemakkelijk gedecanteerd worden, zij bevat 2,8 gram diazomethaan en wat water, dat men kan wegnemen door haar drie uren lang met erwtgrootte pastilles van kaliumhydroxyde in aanraking te laten. Op dezelfde wijze werd een oplossing in benzeen bereid, die uit den aard der zaak reeds direct zeer weinig water bevatte.

Elk van deze gedroogde oplossingen werd met een oplossing van 2-2'-pyridylpyrrool in hetzelfde oplosmiddel gemengd. Een hoeveelheid diazomethaan werd gebruikt, die tweemaal de theoretisch benodigde hoeveelheid was. Daarna werden beide kolven weggezet en de reactie afgewacht.

Het bleek nu, dat ook op deze manier het pyridylpyrrool niet gemethyleerd wordt. Want na een inwerkingsduur van twee maanden bij kamertemperatuur waren beide oplossingen nog geel gekleurd. Dat deze gele kleur inderdaad van het niet omgezette diazomethaan afkomstig was, bleek uit het feit, dat een gedeelte der oplossing met een aetherische oxaalzuur-oplossing onder stikstof ontwikkeling en ontkleuring reageerde. Uit de oplossingen was alle pyridylpyrrool onveranderd terug te winnen.

Juist den laatsten tijd verkrijgt deze methode van ARNDT en AMENDE de aandacht die haar toekomt. In hun onderzoekingen over diazomethaan berichten namelijk EUGEN MÜLLER en HELMUT DISSELHOFF ³⁹⁾ over de gunstige resultaten verkregen met het op deze wijze bereide diazomethaan, nadat ze eerst volgens andere methoden dit gas gemaakt hadden.

Nu het niet mogelijk bleek, het C-pyridylpyrrool met dimethylsulfaat of diazomethaan direct te methyleeren en de methode van TSCHITSCHIBABIN geen voordeelen boven de in dit laboratorium gebruikelijke methode bezit, werd dus weer volgens WIBAUT en DINGEMANSE met methyljodide over de kaliumverbinding gemethyleerd.

Hiertoe werden 50 gram 2-2'-pyridylpyrrool in een nauwmondsche rondbodern van een liter inhoud op een electrisch zandbad met 250 gram op natriumdraad gedroogde toluen verhit. Op de kolf wordt een wijde glazen buis geplaatst, die als terugvloeikoeler dienst doet. Wanneer de toluen kookt en de kolf geheel met toluendamp gevuld is, worden door de glazen buis stukjes blankgesneden kalium geworpen. Zoodra deze stukjes in aanraking komen met de kokende toluen-oplossing, smelten ze, meteen met het 2-2'-pyridylpyrrool onder waterstofontwikkeling reagerende. Ze worden door de aan het aanrakingsvlak met de vloeistof ontwikkelde waterstof op het vloeistofoppervlak

heen en weer geduwd. Na een tijdje echter wordt de reactie minder heftig.

De voor deze portie berekende hoeveelheid kalium bedraagt $14\frac{1}{2}$ gram. Ik voegde dus 16 gram toe.

Na achttien uren verhitten was nog niet alle kalium verbruikt. Toch was de reactie afgelopen. Dus werd het geheel stopgezet. In de kolf heeft zich een rui bruingeel poeder afgezet: dit is de kaliumverbinding. Na afkoelen en verwijderen van de restjes vrij kalium met een lange naald, wordt de tolueen afgeschonken. De achterblijvende vaste stof wordt tweemaal met absoluten aether uitgewasschen, daarna wordt 250 cc. absolute aether toegevoegd. Nu wordt de kolf op een electrisch waterbad geplaatst en van een met water gekoelde terugvloeikoeler voorzien. Dan voegt men 45 cc. methyljodide toe (bereid volgens de zeer eenvoudige methode van WEINLAND en SCHMID⁴⁰⁾ uit kaliumjodide en dimethylsulfaat). Op de terugvloeikoeler wordt, om de waterdamp van de lucht buiten te sluiten, een chloorcalciumbuisje geplaatst. Na vier uren koken wordt afgekoeld en daarna de aetherische oplossing, die het nicotyrine bevat, van het gevormde kaliumjodide gedecanteerd. Dit kaliumjodide wordt nog een paar malen met absoluten aether gewasschen en daarna worden de vereenigde aetherische oplossingen door een Vigreux-opzet van ruim een meter gefractioneerd.

Tenslotte blijft een vlocibare rest achter, waarin zich eenige kristalletjes van het joodmethylaat van nicotyrine hebben afgezet. Van deze kristallen wordt de vloeistof gescheiden en, in alcohol opgenomen, in een kokende alcoholische oplossing van de berekende hoeveelheid pikrinezuur gedruppeld (d.i. 80 gram pikrinezuur in 500 cc. alcohol). De nog warme oplossing wordt gefiltreerd en ter kristallisatie weggezet. Den volgenden dag hebben zich 84 gram pikraat afgescheiden. Het smeltpunt is $135\text{--}138^\circ$. Na éénmaal omkristalliseeren uit benzeen is het smeltpunt goed: $142\text{--}143^\circ$. (Mengsmeltpunt met een authentiek praeparaat van α -nicotyrinepikraat eveneens $142\text{--}143^\circ$.) Uit de moederloog wordt nog een tweede kristallisaat verkregen.

Deze methode van methyleeren, zooals hier beschreven, is in kleinigheden iets anders dan de door WIBAUT en DINGEMANSE gevolgde: zoo werd hier niet de gevormde kaliumverbinding op een filter afgezogen, om deze zeer hygroscopische stof zooveel mogelijk te vrijwaren voor aanraking met vochtige lucht. Ze ontleedt daarmee namelijk zeer snel, zoodat afzuigen de opbrengst merkbaar ongunstig beïnvloedt.

Reductie van het α -nicotyrine tot α -nicotine.

Eindelijk waren dan de voorbereidingen zoo ver gevorderd, dat

ik de reductie van het α -nicotyrine tot α -nicotine door middel van zink en zoutzuur kon gaan beproeven.

Een oriënteerende proef met een in het laboratorium aanwezig praeparaat van het pikraat van α -nicotyrine was reeds door mij genomen en met succes bekroond. Echter was van dit praeparaat niet voldoende aanwezig, om een uitgebreid onderzoek naar deze reductie in te stellen en zooveel α -nicotine te bereiden, dat ik de eigenschappen van deze stof kon gaan onderzoeken. Daarom moest eerst een grootere hoeveelheid van het α -nicotyrine gemaakt worden. Hoewel ik dus mijn werk begonnen ben met het reduceeren van α -nicotyrine, (na de proeven van WIBAUT en HACKMANN ter verkrijging van de noodige vaardigheid op dit speciale gebied te hebben herhaald), heb ik eerst de bereiding van dit α -nicotyrine besproken en kom pas nu tot de beschrijving van de reductie ervan, in afwijking van de chronologische volgorde.

10 gram α -nicotyripikraat worden met 20 cc. ammonia van s.g. 0,9 en 80 cc. water in een Erlenmeyer-kolf van een liter inhoud op een waterbad verwarmd. Na eenigen tijd scheidt er zich een roode olie af. Het verhitten wordt voortgezet tot er geen kristallen van het pikraat meer aanwezig zijn en dus alles vloeistof geworden is. Bij bekoelen scheiden zich nu lange naaldvormige kristallen van ammoniumpikraat af. Door afkoelen in ijs en zout wordt het uitkristalliseeren hiervan zooveel mogelijk bevorderd. Dan wordt op een Büchner-trechter afgezogen en het op het filter achterblijvende ammoniumpikraat met aether uitgewasschen. Het filtraat wordt met potasch verzadigd en met aether uitgeschud, de verkregen aether-extracten worden vereenigd, met weinig water geschud, om ammoniak weg te nemen, dan gedurende een nacht op versch gegloeid watervrij natriumsulfaat gedroogd. Daarna wordt de aether door een Vigreux-opzet van meer dan een meter lengte afgedestilleerd. In de kolf bevindt zich nu een olieachtige vloeistof, het vrije α -nicotyrine. Uit 10 gram pikraat moet volgens berekening 3,8 gram ontstaan: ik kreeg 3,2 gram. Het op deze wijze vrijgemaakte α -nicotyrine is altijd een weinig rood gekleurd. Op de reductie is dit echter van geen invloed, zoodat niet meer gedestilleerd behoeft te worden.

Door WIBAUT en HACKMANN was aangetoond, dat opvoeren der reductie-temperatuur tot 100° een gunstigen invloed op de β -nicotine opbrengst had. Daarom besloot ik, het α -nicotyrine ook op deze wijze aan te pakken.

Daartoe werd de op de boven beschreven wijze verkregen 3,2 gram

olie opgelost in 100 cc. 20%ig zoutzuur, waaraan drie druppels van een 5%ige platinachloride oplossing waren toegevoegd. Deze oplossing werd in een open rondbodem (1 L.) op een zandbad aan de kook gebracht. Geleidelijk werd 100 gram gegranuleerd (technisch) zink toegevoegd. Ter vervanging van de door het koken verdampte vloeistof wordt 38%ig zoutzuur uit een scheitrechter (in totaal 400 cc.) toegedruppeld. De temperatuur stijgt in den loop der reductie tot 145°. Deze temperatuursstijging is te wijten aan het feit, dat gereduceerd wordt in een steeds meer geconcentreerde zinkchloride-oplossing, die met zoutzuur verzadigd is. Deze heeft natuurlijk een hooger kookpunt dan de vloeistof, waarmee de reductie begonnen werd.

Wanneer al het zink is toegevoegd en opgelost, wordt afgekoeld, dan met potasch alkalisch gemaakt ten opzichte van phenolphthaleïne en overgestoomd. Na een uur stoomen is 750 cc. waterheldere vloeistof overgegaan, die phenolphthaleïne rood kleurt. Deze wordt met potasch verzadigd, waarbij zich een weinig van een kleurloze olie afscheidt en dan met aether uitgeschud. Het aetherisch extract wordt op water-vrij natriumsulfaat, dat versch gegloeid is, gedroogd gedurende een nacht, en dan wordt de aether over den reeds meer genoemden langen Vigreux-opzet afgedestilleerd. De achterblijvende olie wordt in 50 cc. alcohol opgenomen en gevoegd bij een kokende oplossing van 14 gram pikrinezuur in 250 cc. alcohol. Deze hoeveelheid pikrinezuur is berekend op vorming van een dipikraat. Als alles is opgelost, filtreert men en laat het filtraat een poosje bekoelen. Is de oplossing tot ongeveer 50° afgekoeld, dan scheidt zich een donker gekleurd olieachtig pikraat af.

Men schenkt hiervan af en zet de heldere oplossing ter kristallisatie weg. Den volgenden ochtend hebben zich lichtgele kristallen afgescheiden. Afgezogen en gedroogd, blijken deze bij 142° te smelten. Het is het pikraat van onveranderd nicotyrine (mengsmeltpunt met een authentiek praeparaat van α -nicotyriepikraat eveneens 142°).

Bij het verdere onderzoek naar de bestanddeelen van het in de eerste kolf afgescheiden olieachtige pikraat bleek, dat dit bestaat uit een mengsel van de pikraten van α -nicotyrine en α -nicotine hetwelk behalve deze twee pikraten ook nog vrij pikrinezuur bevat.

Het meerendeel van het verkregen reductieproduct bestaat uit nicotyrine, dat met pikrinezuur slechts een monopikraat vormt.

Nu is een hoeveelheid pikrinezuur toegevoegd, die berekend is om alle nicotyrine na reductie, in een dipikraat om te zetten. Bovendien is er verlies bij het reduceeren en het opwerken van het reductie-product tot pikraat. Door deze beide oorzaken samen is overmaat vrij pikrinezuur aanwezig.

Blijkbaar kan dus het mengsel van de pikraten van α -nicotine en nicotyrine met vrij pikrinezuur bij gewone temperatuur vloeibaar zijn.

De scheiding van de verschillende bestanddeelen van deze olie bood eerst vele moeilijkheden. Tenslotte is echter een methode gevonden, waardoor deze doorgevoerd kan worden. Het bleek namelijk, dat pikrinezuur en α -nicotyriepikraat relatief gemakkelijk en *snel* oplosbaar zijn in kokende alcohol, terwijl dit met α -nicotinedipikraat niet het geval is: dit pikraat is namelijk slecht, maar vooral *langzaam* oplosbaar in het genoemde oplosmiddel. Zolang echter α -nicotinedipikraat met het α -nicotyriepikraat gemengd blijft en dit mengsel beneden de kooktemperatuur van alcohol vloeibaar is, komt het α -nicotinedipikraat in de fijnst mogelijke verdeling in aanraking met den kokenden alcohol en kan men van dit verschil in oplossnelheid geen gebruik maken.

Verwijdert men op de zoo juist beschreven wijze een gedeelte van het nicotyriepikraat uit het mengsel en lost men dan de olie weer in de kokende moederloog op, dan zal dus, nadat eenige malen op deze wijze een gedeelte van het α -nicotyriepikraat verwijderd is, de samenstelling en daardoor ook het smeltpunt van de olie veranderen. Nu kan men van het verschil in oplossnelheid gebruik maken, om de scheiding door te voeren.

Dat telkens de moederloog weer wordt gebruikt in plaats van versche alcohol, heeft gegronde redenen. In de eerste plaats toch vermindert dit zeer de hoeveelheid op te werken oplossing, maar bovendien wordt nu telkens de olie uitgetrokken met een pikrinezuurhoudende oplossing, waardoor dus minder α -nicotinedipikraat opgelost wordt dan bij die temperatuur normaal is (uitzouten); en waar dit α -nicotinedipikraat zich veel langzamer weer uit zijn bij 78° verzadigde alcoholische oplossing afzet dan het nicotyriepikraat, wordt dus bij goed manipuleeren de olie telkens met een aan α -nicotinedipikraat verzadigde oplossing uitgetrokken. (Dit laatste is pas het geval, wanneer de olie niet in zijn geheel meer oplost.)

Nu volgt een nauwkeurige beschrijving van de gebruikte methode:

De in de eerste kristallisatie-kolf achtergebleven olie wordt met de moederloog, waaruit zich de kristallen van α -nicotyriepikraat hebben afgezet, gekookt, tot alles is opgelost. Dan laat men bekoelen. Weer scheidt er zich een olie af, wanneer de temperatuur tot een graad of veertig is gedaald. Decanteeren van de bovenstaande vloeistof en verder afkoelen hiervan, geeft opnieuw kristallen van α -nicotyriepikraat. Deze manier van zuiveren wordt nog enkele malen herhaald;

hierdoor verkrijgt de afgescheiden olie steeds vastere consistentie: eerst was ze bij gewone temperatuur vloeibaar, tenslotte, na alle tusschenstadia doorloopen te hebben, smelt ze zelfs bij de temperatuur van kokende alcohol niet meer. Dan lost ze ook niet meer geheel op in de kokende moederloog: er blijft een vaste rest achter. Deze vaste rest wordt een paar malen met weinig (100 cc.) *verschen* alcohol gedurende korten tijd gekookt. De kleur van de vaste stof verandert door deze behandelingen met *verschen* alcohol van donkerbruin in lichtgeel. Deze lichtgele rest is al vrijwel zuiver α -nicotinedipikraat, als ze, met 100 cc. *verschen* alcohol kort gekookt, dezen alcohol nog slechts zeer weinig geel kleurt.

Is dit punt bereikt, dan voegt men 750 cc. *verschen* alcohol toe en kookt hiermee aan een terugvloeikoeler, tot alles is opgelost. Dan zet men ter kristallisatie weg. Zeer langzaam scheiden zich blaadjes-vormige kristallen af met smeltpunt 175° . Dit kan door nog eenige malen uit alcohol om te kristalliseeren tot 181° worden opgevoerd. Omkristalliseeren uit water geeft hetzelfde smeltpunt. Met nicotyrine-pikraat geeft dit pikraat een zeer groote depressie: het mengsmeltpunt werd bij 120° gevonden. Begrijpelijk is nu ook, dat een mengsel van de pikraten van α -nicotine, α -nicotyrine en vrij pikrinezuur bij gewone temperatuur vloeibaar kan zijn.

De opbrengst aan deze prachtig goudgele blaadjes, die een sterke glans vertoonden, was 142 mg. De kristallen waren vrij groot, grooter dan de kristallen der pikraten van α -nicotyrine, β -nicotyrine en β -dihydronicotyrine. Het pikraat van β -nicotine kristalliseerde uit waterige oplossing ook in dergelijke groote kristallen; in plaats van blaadjesvormig waren deze meer naaldvormig.

Het gevonden pikraat is moeilijk oplosbaar in alcohol en water, vrij goed in kokende aceton; het is onoplosbaar in aether, aethylacetaat, chloroform, benzeen, toluen en tetrachloorkoolstof.

Een mikroanalyse van dit pikraat gaf de volgende cijfers:

4,447 mg. stof gaven 6,98 mg. CO_2 en 1,30 mg. H_2O .

4,530 mg. stof gaven 7,10 mg. CO_2 en 1,31 mg. H_2O .

Gevonden: 42,81 en 42,75% C.; 3,27 en 3,24% H.

Berekend:	monopikraten.	dipikraten.
nicotyrine	: 49,59% C, 3,38% H.	42,84% C, 2,62% H.
dihydronicotyrine:	49,34% C, 3,88% H.	42,70% C, 2,93% H.
nicotine	: 49,08% C, 4,38% H.	42,57% C, 3,25% H.

Men ziet dus, dat deze analyse klopt met *nicotine-dipikraat*.

Ook werd ter nadere karakteriseering een platina-dubbelzout van

de base bereid. Het dipikraat werd daartoe op het waterbad met verdund zoutzuur ontleed en het hierdoor vrijgemaakte pikrinezuur, door verscheidene malen met warme benzeen uit te schudden, verwijderd; de waterige laag werd met een zoutzure oplossing van platina-chloride behandeld: bij afkoelen scheidde zich het dubbelzout af. Dit werd drie keeren uit warm verdund zoutzuur omgekristalliseerd, waardoor glinsterende, helderoranje, kristallijne blaadjes gevormd, werden, die geen scherp smeltpunt hebben, maar bij ongeveer 218—219° ontleden. De analyse van deze stof gaf de volgende uitkomsten:

4,285 mg. stof gaf 3,32 mg. CO_2 , 1,08 mg. H_2O , en 1,468 mg. Pt.

4,480 mg. stof gaf 3,45 mg. CO_2 , 1,16 mg. H_2O , en 1,536 mg. Pt.

Dit komt neer op een percentage aan

C: 21,13 en 21,00%; H: 2,82 en 2,90%; Pt.: 34,26 en 34,29%.

Berekend werd voor het dubbelzout van nicotine

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HClPtCl}_4$: 20,97% C; 2,82% H en 34,12% Pt.

Ook de samenstelling van het platinadubbelzout klopt dus.

Nadat deze reductie al verschillende malen op dezelfde wijze verricht was en telkens een kleine hoeveelheid α -nicotine werd verkregen, had ik tenslotte zes gram van het pikraat van α -nicotine in handen. Uit deze zes gram zou de base in vrijheid gesteld worden, om ook deze te analyseren. Het verschil in waterstofgehalte van de verschillende mogelijke pikraten is immers niet veel grooter dan de foutengrens van de analyse: beide liggen bij 0,3 %. Dus zegt een kloppende analyse van de vrije base veel meer dan die van het dipikraat.

Het vrijmaken van de base uit dit pikraat geschiedde op de gewone wijze, dit is met ammoniak, zooals reeds op pagina 00 voor α -nicotyrine beschreven. Op deze wijze werd anderhalve gram van een door de bewerking donker gekleurde olie verkregen. Deze olie moest ter verdere reiniging in vacuo gedestilleerd worden. Hiervoor liet ik een miniatuur-Claisenkolffje blazen, dat zoo weinig mogelijk schadelijke ruimte bezat. Beide tubi waren weinig wijder dan de buizen van thermometer en capillair, die er doorgevoerd moesten worden. Met behulp van 5 cc. droge aether werd de olie in dit kolffje gespoeld. Terwijl een gedroogde zuivere stikstofstroom door de capillair werd geleid, werd, door het kolffje in een oliebad te verhitten, onder een druk van 1 mM. kwik gedestilleerd. Ook van het oliebad werd de temperatuur gemeten. De juiste destillatietemperatuur was door de kleine hoeveelheid die overging niet waar te nemen, doch boven 120° is de thermometer niet geweest. In de kolf bleef namelijk betrekkelijk veel residu achter,

waaruit niets meer destilleerde en dat dus blijkbaar uit ontledingsproducten van α -nicotine moest bestaan. Hierdoor was niet duidelijk waar te nemen, wanneer de enkele druppels die waren overgegaan destilleerden. Een analyse van deze base gaf geen bevredigend resultaat:

5,494 mg. stof gaf 14,75 mg. CO_2 en 4,16 mg. H_2O .

2,988 mg. stof gaf 8,04 mg. CO_2 en 2,22 mg. H_2O .

Gevonden dus: C: 73,22%; H: 8,47%.

C: 73,39%; H: 8,31%.

Berekend voor: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (nicotine) C: 74,02%; H: 8,70%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (dihydronicotyrine) C: 74,95%; H: 7,56%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (nicotyrine) C: 75,90%; H: 6,38%.

Hoewel de gevonden analysecijfers het best kloppen met de berekende voor nicotine, laat deze overeenstemming nog te wenschen over. Waarschijnlijk is het praeparaat door opname van koolzuur en water bij het overbrengen in de analyse-capillairen verontreinigd.

In elk geval was nu komen vast te staan, dat de reductie van α -nicotyrine met zink en zoutzuur mogelijk is, dat hierbij, indien in de hitte uitgevoerd, direct α -nicotine ontstaat en het dus niet noodig is eerst het dihydroproduct te bereiden en hieruit door disproportioneering het α -nicotine. Wel was er eenige aanwijzing, dat ook dihydronicotyrine ontstaat, aangezien er bij het opwerken van het reductieproduct ook een pikraat was gevonden met smeltpunt 148° , dat zoowel met het pikraat van α -nicotyrine als met dat van α -nicotine een depressie gaf. Het mengsmeltpunt werd namelijk bij 129° , respectievelijk bij 130° gevonden. Pogingen, om dit veronderstelde dihydroproduct door kristallisatie te zuiveren, hadden echter niet het gewenschte resultaat, daar de smeltpunten der opeenvolgende kristallisaten niet bij dezelfde temperatuur gevonden werden. Een vrij zuiver kristallisaat smolt namelijk bij 148° , terwijl het hieruit door omkristalliseeren uit alcohol verkregen product bij 127° smolt. Of dit dalen van het smeltpunt veroorzaakt wordt door afsplitsing van pikrinezuur uit het dipikraat in oplosmiddelen, die geen vrij pikrinezuur bevatten, kon ik niet met zekerheid vaststellen. Waarschijnlijk is dit echter wel het geval, daar ik den indruk kreeg, door omkristalliseeren uit een $\frac{1}{2}\%$ ige alcoholische pikrinezuuroplossing wél een stof met behoorlijk constant smeltpunt (148°) te vinden. Ik heb echter te weinig van deze stof gekregen, om dit onderzoek verder voort te zetten.

Om nu grootere hoeveelheden van het α -nicotine te bereiden, werden de porties, die gereduceerd zouden worden, vergroot. Zoo werd per keer zooveel α -nicotyrine gereduceerd als overeen komt met 20 gram van het pikraat. Dit is ongeveer zeven gram van de vrije base. Een grootere hoeveelheid nicotyrine durfde ik niet te wagen, om de gevaren van verlies van deze kostbare en moeilijk toegankelijke stof zooveel mogelijk te beperken. Zoo was dus het verlies door het springen van kolven of andere niet voorziene moeilijkheden nooit grooter dan zeven gram tegelijk.

Op deze manier werd nu een tijdlang gewerkt en de hoeveelheid α -nicotine groeide gestadig. Per keer reduceeren werd uit deze portie van 7 gram nicotyrine ongeveer 4 gram van het dipikraat van nicotine, overeenkomende met 1 gram van de vrije base, verkregen. Dit was dus een opbrengst van 14%.

Plotseling echter liep de opbrengst aan nicotinedipikraat zeer terug, om tenslotte zelfs geheel te verdwijnen. Ofschoon aan de methode van reduceeren niets principieels was veranderd, werd dit negatieve resultaat toch aan de reductiemethode geweten. Dus werden allerlei veranderingen in deze methode aangebracht.

Zoo werd gereduceerd bij een temperatuur van 140—150° gedurende vijf uren. Deze methode zou dus vroeger zeker resultaat hebben opgeleverd, nu echter werd geen reductieproduct gevonden. Hierna werd dezelfde proef herhaald met een reductietijd van twee uren. Dit geschiedde uit vrees, dat door den langen duur der reactie het gevormde reductieproduct met den waterdamp uit de kolf zou ontsnappen. Ook op deze wijze werd geen nicotine gewonnen.

Daarna werd de reductie uitgevoerd in een kolf, voorzien van een terugvloeiakoeler. Om de benoodigde hooge temperatuur te bereiken, werd het zoutzuur niet in waterige oplossing toegevoegd, maar als gas ingeleid.

Ook de temperatuur werd gevarieerd. Ceteris paribus werd gereduceerd bij 150°, 140°, 130°, 120° en 110°. Al deze reducties bleven zonder resultaat.

Ook een reductie met zinkstof bij kamertemperatuur, waarbij men in de β -reeks het dihydronicotyrine in een opbrengst van 70% verkrijgt, bleef zonder resultaat: noch een dihydronicotyrine, noch nicotine werd verkregen.

Hierdoor was dus aangetoond, dat de oorzaak van het niet intreden der reductie niet aan de reactietemperatuur, noch aan te korten of te langen duur der reductie was te wijten. Daarom werd nu aandacht aan het gegranuleerde zink als mogelijke oorzaak van deze slechte

resultaten geschonken. Aangezien het opwerken van een reductieproef zeer veel tijd in beslag neemt en dus verschillende proeven tegelijk onderweg zijn, werd het feit, dat dit wegblijven van resultaat samenviel met het in gebruik nemen van zink van een nieuwe leverantie, pas later opgemerkt.

Daarom werden nu proeven gedaan, waarbij als reductiemiddel gebruik gemaakt werd van chemisch zuiver zink. Toen ook deze werkwijze geen resultaat afwierp, werd gereduceerd met chemisch zuiver zink met toevoegingen van de meest voorkomende verontreinigingen van het gewone handelszink. Dit zijn lood, ijzer en cadmium. Hiermee werd geen nicotine verkregen. Daarna werden de minder vaak voorkomende verontreinigingen, arsenicum, zwavel, tin, koper, mangaan, nikkel en antimon toegevoegd, zonder dat nicotine verkregen werd. Ook toevoegingen van platina- of palladiumchloride hadden geen resultaat. Zuiver cadmium kon evenmin als zuiver tin, het nicotyrine tot nicotine reduceeren.

Intusschen werd de opwerkingsmethode vereenvoudigd. Het vrijmaken van het α -nicotyrine uit zijn pikraat kan met minder verlies en op eenvoudiger uit te voeren wijze geschieden, door in een rondbodern, verbonden aan een terugvloeiakoeler, het pikraat met overmaat sterke kaliloog op een stoom- of waterbad te verwarmen. Er wordt dan kaliumpikraat gevormd, dat in overmaat loog, ook na afkoelen, oplosbaar is. Wanneer alles bekoeld is, wordt uitgeschud met aether, tot een klein proefje van dezen aether met aetherisch pikrinezuur geen neerslag meer geeft. Dit uitschudden wordt zeer bekort, wanneer men zorgt dat het waterig volume klein blijft en de concentratie van de loog groot, zoodat de verdeelingscoëfficiënt zoo ver mogelijk aan de zijde van den aether ligt.

Is alle base in den aether overgegaan, dan wordt deze aetherische oplossing op haar beurt weer uitgeschud met verdund zoutzuur. Alle nicotyrine gaat quantitatief in het zoutzuur over, zoodat bij deze werkwijze geen stof verloren behoeft te gaan. Door nu een aliquoot deel van deze zoutzure oplossing te nemen, kent men het gehalte aan nicotyrine, terwijl het niet direct voor de reductie gebruikte gedeelte als chloorhydraat zonder gevaar voor verregaande ontleding bewaard kan worden.

Ook de opwerking ná de reductie werd gewijzigd. In plaats van over te stoomen uit de met potasch alkalisch gemaakte vloeistof, daarna het destillaat, dat een groot volume inneemt, met potasch te ver-

zadigen en met aether uit te schudden, vond ik het eenvoudiger en voordeliger de reductieoplossing in haar geheel met sterke, zooveel mogelijk koolzuurvrije loog te behandelen, tot het eerst ontstane neerslag van zinkhydroxyde weer in de overmaat loog was opgelost. Een kleine troebeling van zinkcarbonaat, afkomstig uit het carbonaat dat de loog bevatte, hindert niet.

Deze sterk alkalische oplossing, waarvan het volume om praktische redenen zoo klein mogelijk wordt gehouden, laat zich vlot met aether uitschudden, waarbij alle nicotyrine en nicotine in den aether overgaan. Hierop droogt men de aetherische oplossing op vaste kaliloog en destilleert dan den aether over den bekenden langen opzet af. Door opnemen van de achterblijvende rest in alcohol en toevoegen aan een kokende alcoholische oplossing van de berekende hoeveelheid pikrinezuur, verkrijgt men de pikraten, die door omkristalliseeren gescheiden moeten worden.

Ook kan men de aetherische oplossing van de basen na drogen aan een aetherische oplossing van de berekende hoeveelheid pikrinezuur toevoegen, waardoor zich direct het pikratenmengsel vormt.

Ook de scheiding van deze pikraten is vereenvoudigd. De methode op pagina 48 beschreven, die gebruik maakt van het verschil in oplosnelheid, is toch wel erg omslachtig. Daarom trachtte ik een andere scheidingsmethode uit te werken, die sneller naar het einddoel leidt. Waar de pikraten van α -nicotyrine en α -nicotine zeer verschillend oplosbaar zijn in organische oplosmiddelen, moest het toch mogelijk zijn een oplosmiddel te vinden, waarmee langs eenvoudiger weg de scheiding tot stand gebracht kon worden. Het bleek nu dat aceton of beter nog methylaethylketon bij lage temperatuur een scheiding van de pikraten van nicotyrine en nicotine mogelijk maakt. Het pikraat van nicotine is bij 0° weinig oplosbaar in dit keton; pikrinezuur zelf echter wordt evenals het pikraat van nicotyrine zeer snel in groote hoeveelheden opgelost. Brengt men dus de zooveel mogelijk door sterk afkoelen gestolde olie van het mengsel der pikraten van nicotine en nicotyrine op een zuigfilter en wast dit met afgekoelde methylaethylketon, dan lost een deel van het mengsel op, terwijl een lichtgeel gekleurde massa achterblijft. Na drogen blijkt dit product een smeltpunt van 165° te bezitten. Een kristallisatie uit methylaethylketon, waarin het bij de kooktemperatuur van dit keton wél goed oplosbaar is, en een daaropvolgende kristallisatie uit alcohol levert een zuiver α -nicotinedipikraat met smeltpunt 181°. (Het mengsmeltpunt met reeds vroeger bereid α -nicotinedipikraat werd steeds bepaald.)

Door deze verbeterde meer quantitatieve opwerkingsmethoden bleek nu dat door reduceeren bij kooktemperatuur in een open kolf een deel van de base vervluchtigt, tenzij er diep ingrijpende ontledingen plaatsvinden, waardoor het tekort aan base na de reductie veroorzaakt wordt. Daarom koos ik een gewone destillatieopstelling, waarbij het mogelijk is gemaakt, door een scheitrechter de overgedestilleerde vloeistof in het reductievat terug te brengen. Niet alleen kan door een zoodanige opstelling geen vluchtige base ontwijken, maar ook kan men de reductietemperatuur regelen. Door namelijk meer of minder vloeistof in de kolf terug te doen vloeien, kan men de zoutconcentratie en daarmee het kookpunt van de in de kolf aanwezige vloeistof beïnvloeden.

Waar een proef met het granuleerde technische zink bij deze opstelling geen resultaat gaf, werd een reductie met zinkstof geprobeerd. Het bezwaar, dat zinkstof bij de kooktemperatuur van zoutzuur een stormachtige gasontwikkeling geeft, waardoor de massa over de kolf heenschuimt, — hierdoor kon dit zinkstof bij de reductie bij kookhitte volgens WIBAUT en HACKMANN niet gebruikt worden — is nu vervallen. De groote overmaat zoutzuur, noodig om het vervluchtigen en daardoor verlorengaen van de organische basen te vermijden, kan nu immers achterwege blijven, daar de eventueel vervluchtigde base wordt gecondenseerd en daarna weer aan de reductie onderworpen.

Zoo werd in een rondbodern van twee liter inhoud 100 gram zinkstof met 100 cc. water gemengd en het geheel in een oliebad verhit. De damp van de vloeistof wordt door een spatbol in een neerdalenden koeler geleid. Hierin wordt ze tot vloeistof gecondenseerd en in den ontvanger opgevangen. Door middel van een scheitrechter, waarvan de steel door een tweede doorboring van de kurk gevoerd is, kan vloeistof worden toegevoegd.

Wanneer nu de massa kookt, laat men uit den scheitrechter 50 cc 38%ig zoutzuur langzaam toevloeien. Direct begint in de kokende vloeistof een heftige gasontwikkeling. Als het zoutzuur is toegevoegd, druppelt men uit den scheitrechter een oplossing van 7 gram nicotyrine in 100 cc. 20%ig zoutzuur toe. Vrij snel na deze toevoeging destilleert er een vloeistof over, die helder is zoolang in de reductiekolf voldoende overmaat zoutzuur aanwezig is, die echter troebel wordt wanneer dit niet meer het geval is. Zoowel het nicotyrine als het nicotine is met waterdamp vluchtig en stoomt dus over wanneer het niet door overmaat zuur in de kolf gebonden blijft. Nicotyrine is in tegenstelling met nicotine niet in alle verhoudingen met water mengbaar en dus ont-

menkt de zich condenseerende vloeistof in den koeler zoolang ze nicotyrine bevat. Het destillaat wordt, met sterk zoutzuur gemengd, weer aan de reduceerende vloeistof toegevoegd. Na gedurende twee uren op deze wijze behandeld te zijn, gaat het destillaat, ook bij geringe overmaat aan zoutzuur in de reductiekolf, geheel helder over. Blijkbaar is dus nu niet veel nicotyrine meer aanwezig. Gedurende eenzelfde tijdsruimte, dus gedurende nog twee uren, blijft men op deze manier doorreducereen, na afloop van welk tijdsverloop men mag aannemen, dat de reductie wel volledig zal zijn. Dan laat men bekoelen, breekt de opstelling af en werkt de reductieproducten op de boven beschreven wijze op. De temperatuur, waarbij gereduceerd wordt, bedraagt bij voorkeur 130—140°.

Het groote voordeel van deze nieuwe werkwijze blijkt uit de opbrengst. Nu toch wordt nicotine verkregen in een opbrengst van ongeveer 40%; elke reductie levert gemiddeld 11 gram nicotinedipikraat op. Dit komt overeen met iets minder dan 3 gram nicotine (telkens uit 7 gram nicotyrine).

Op deze wijze gelukte het me eindelijk een grootere hoeveelheid α -nicotine in handen te krijgen, zij het dan nog niet als vrije base, dan toch in de vorm van zijn dipikraat. Vijftig gram van dit dipikraat werden bereid, zonder nog de minste moeilijkheid te ondervinden.

Uit de helft van deze vijftig gram α -nicotinedipikraat werd de base vrijgemaakt met kaliloog op de reeds vroeger beschreven wijze, daarna het nicotine uit deze vloeistof met aether uitgeschud, de aetherische oplossing op vaste kaliloog gedroogd en daarna werd over den bekenden langen Vigreux-opzet de aether afgedestilleerd.

De in de kolf achtergebleven olie, die dus het α -nicotine moet zijn, heb ik overgebracht in het voor dit doel vervaardigde kleine Clausen-kolfje en onder verminderden druk (door verbinding aan een waterstraalpomp) gedestilleerd. Door de capillaan, die de kookvertraging moet verhinderen, leidde ik door zwavelzuur gedroogde zuivere stikstof. Het kolfje werd in een oliebad verhit, waarvan de temperatuur zeer langzaam werd opgevoerd. De druk bedroeg 16 mm kwik. Het α -nicotine begon te koken bij 148°.5 en was geheel overgedestilleerd toen de thermometer in het kolfje 149°.3 wees. (Deze temperaturen zijn gecorrigeerd.) Alles was dus binnen één graad overgegaan. Van een deel van de middelste fractie (er werden drie ongeveer evengroote fracties opgevangen, één van 148°.5 tot 149°, een tweede van 149° en een derde van 149° tot 149°.3) werd een miktoanalyse verricht.

3,991 mg. stof gaf 10,83 mg. CO₂ en 3,03 mg. H₂O.

4,321 m. „ „ 11,74 mg. CO₂ „ 3,33 mg. H₂O.

Gevonden: C 74,01%. H 8,62%.

C 74,10%. H 8,49%.

Berekend: C 74,02%. H 8,70%.

De overeenkomst tusschen de gevonden en de berekende waarden is dus zeer goed te noemen.

α -Nicotine is een kleurlooze vloeistof, die onder een druk van 16 mM. kwik bij 149° kookt. Zijn brekingsindex bij 20°, $n_D^{20} = 1,5522$. (Deze werd bepaald met behulp van een ABBE-refractometer.) Wanneer de base pas gedestilleerd en dus zuiver is, is haar geur niet onaangenaam. Vrij snel neemt ze echter een soortgelijken, echter minder sterken geur aan als het gewone in den handel voorkomende onzuivere β -nicotine, aan den geur van een sterk berookte pijp herinnerend.

Een deel van het aldus verkregen α -nicotine heb ik gebruikt om de pharmacologische eigenschappen van deze stof te onderzoeken, het resteerende gedeelte heb ik in het broomcamphersulfozure zout omgezet, daar ik de splitsing in optische antipoden gaarne wilde doorvoeren.

Het verslag van het pharmacologische onderzoek volgt na de afsluiting van het chemische gedeelte van dit proefschrift. Men zie hiervoor pag. 71.

Pogingen tot het splitsen van α -nicotine in optische antipoden.

De splitsing in optische antipoden werd op de volgende manier beproefd:

5 gram α -nicotine worden, gemengd met 100 cc. methylaethylketon, aan een oplossing van 25 gram broomcamphersulfozuur (theoretisch is 19,2 gram noodig) in 100 cc. methylaethylketon toegevoegd. Dan wordt het geheel aan een terugvloeikoeler gekookt. Na eenigen tijd wordt de warme verzadigde nicotine-dibroomcamphersulfonaat-oplossing gedecanteerd.

Het niet in de methylaethylketon opgeloste zout wordt opnieuw gekookt met 200 cc. methylaethylketon. Dit herhaalde ik tot alle zout was opgelost en er zoo zes fracties van het broomcamphersulfozure zout van α -nicotine verkregen waren.

Deze werden in een ijskast ter kristallisatie weggezet. Na eenige dagen hadden zich in al de kolven kristalblaadjes afgezet. Ze werden afgezonderd en op hun draaiing onderzocht. Gevonden werd: $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$ en $+80^\circ,5$.

Aangezien het mogelijk is, dat de kristallen met grooter soortelijk draaiingsvermogen nog vrij broomcamphersulfozuur bevatten, blijkt hieruit niet overtuigend, dat een splitsing is ingetreden. De soortelijke draaiing van broomcamphersulfozuur is $88^{\circ},27$. Van een gedeelte werd daarom de base vrijgemaakt door met loog alkalisch te maken en met aether uit te schudden. Van deze aetherische oplossing werd de draaiing bepaald. Het bleek, dat de in de aether opgeloste base optisch inactief was.

Daarom werd nu geprobeerd, of het mogelijk was, door gebruik te maken van een ander oplosmiddel, de splitsing door te voeren. Op de reeds beschreven wijze werd het verkregen zout gefractioneerd opgelost in aethylacetaat. Deze fracties werden in de ijskast ter kristallisatie weggezet. Na eenige dagen werden de gevormde kristallen van de moederloog gescheiden en onder het microscoop bekeken. In tegenstelling met het uit methylaethylketon gekristalliseerde zout, dat onder het microscoop vele onregelmatige vlakken vertoonde, bestond dit zout uit mooi gevormde kristallen.

De uit aethylacetaat verkregen kristallen werden ook op hun soortelijk draaiingsvermogen onderzocht. Ik vond waarden van: $+80^{\circ}$, $+84^{\circ}$ en $+85^{\circ}$.

Van een bepaalde fractie werd de base vrijgemaakt.

255,5 mg. zout werden met sterke loog behandeld, daarna met 4×3 cc. aether uitgeschud. Hierna werd het volume van de aetherische oplossing op 10 cc. gebracht en de draaiing van de vloeistof in een polarimeterbuis van 1 d.M. lengte bepaald. Een draaiing van $+0,02^{\circ}$ werd gevonden.

Een portie van 241,5 mg. uit een ander kristallisaat werd uitgeschud met 25 cc. aether en in een 2 d.M. buis op de draaiing onderzocht. Hierbij werd $+0,04^{\circ}$ gemeten.

Uit deze laatste sterkste draaiing berekent men een soortelijk draaiingsvermogen van 10° .

Aangezien echter de afgelezen waarden slechts weinig grooter zijn dan de waarnemingsfouten, mag men hieruit niet tot een splitsing besluiten. Waarschijnlijk heeft deze splitsing niet plaatsgevonden, daar toch een sterke draaiing van de antipoden verwacht mag worden. (1- β -nicotine: $-164^{\circ},0$.)

Op deze wijze is dus de splitsing niet door te voeren. PICTET en ROTSCHY geven aan, dat ook hen de splitsing van β -nicotine in optische antipoden met behulp van broomcamphersulfozuur niet gelukt is.

Voor de doorvoering van deze splitsing is het gewenscht, eerst de splitsing van het racemaat van β -nicotine met verschillende optisch actieve zuren als d-wijnsteenzuur, d-campherzuur, d-camphersulfozuur, l-appelzuur, l-kinazuur, l-amandelzuur te beproeven en pas dan de geschiktste scheidingsmethode op het α -nicotine over te brengen.

Terwijl ik bezig was met de laatste onderzoeken over de eigenschappen van α -nicotine, verscheen er in Maart 1935 een publicatie van SPÄTH en KUFFNER ⁴¹⁾.

Deze onderzoekers hebben zeer vele katalytische hydreeringen met verschillende katalysatoren gedaan en bij talrijke van deze hydreeringen de selectieve werking van den Palladium-dierlijke koolkatalysator opgemerkt. Op grond van deze ervaringen meenden zij met behulp van dezen katalysator de pyrroolkern van β -nicotyrine te kunnen reduceeren zonder dat daarnaast de pyridinekern gehydreerd wordt en dus op deze manier tot een vereenvoudiging van de PICTET-sche nicotinesynthese te komen. Zooals reeds is meegedeeld, heeft OVERHOFF bij de katalytische reductie van ditzelfde nicotyrine, onder gebruikmaking van den platina-oxyde-katalysator van ADAMS, gevonden dat eerst de pyridinekern, daarna pas de pyrroolkern gehydreerd wordt.

Pogingen tot het reduceeren van α - en β -nicotyrine met behulp van den Palladium-dierlijke kool-katalysator.

SPÄTH en KUFFNER bereidden het voor deze proeven benoodigde nicotyrine volgens de reeds lang verouderde methode van BLAU, door oxydatie van het natuurlijke nicotine met zilveroxyde.

Ik heb deze reductie van SPÄTH en KUFFNER getracht te reproduceeren en gebruikte daarvoor het volgens de methode van OVERHOFF en WIBAUT bereide nicotyrine. Ook heb ik getracht een reductie van α -nicotyrine tot α -nicotine op deze wijze te verwezenlijken.

Aangezien SPÄTH en KUFFNER niet vermelden, hoe zij hun katalysator bereidden en welke kool zij hiervoor gebruikten, heb ik het voorschrift voor de bereiding van een dergelijken hydreeringskatalysator opgezocht in ELLIS, *Hydrogenation of organic substances*. Hierin werd verwezen naar een voorschrift van MANNICH en THIELE ⁴²⁾.

Deze onderzoekers schudden gepoederde, gegloeide, dierlijke kool met palladiumchloride oplossing (2%) en waterstof tot geen gas meer wordt opgenomen. Dan wordt gewasschen en gedroogd. De katalysator kan volgens hen in dezen vorm bewaard worden, zonder schadelijke gevolgen voor de activiteit. Men neemt bij voorkeur een verhouding van 1 deel katalysator op 15,000 deelen van de te

reduceeren stof. Welke kool zij gebruiken, vermelden zij niet, wel geven zij op, dat de hoedanigheid van de kool beslissend is voor de werking van den katalysator.

Ik heb dit voorschrift voor de bereiding van mijn katalysator gevolgd onder gebruikmaking van verschillende soorten kool. Hiervoor werden gekozen: beenderenkool, „Bayer-A Kohle” en bloedkool (KAHLBAUM). In overeenstemming met de opgaven van MANNICH en THIELE vertoonen de met deze drie soorten kool bereide katalysatoren een groot absorptievermogen voor waterstof.

Hoewel het mogelijk bleek met deze katalysatoren pyrrool in ijs-azijn-milieu vlot te hydreeren tot pyrrolidine, is het me niet gelukt in ditzelfde oplosmiddel de reductie van β -nicotyrine of van α -nicotyrine tot de bijbehorende nicotinen te verwezenlijken. In beide gevallen werden, zoowel wanneer ik de opwerkingsmethode van SPÄTH en KUFFNER, die het reductieproduct gefractioneerd overstoomen, volgde, als wanneer ik op mijn eigen manier het sterk alkalisch gemaakte reactiemengsel met aether uitschudde en dan in het pikraat omzette, de nicotyrenen onveranderd teruggekregen.

Ten gevolge van onvolledige opgaven van SPÄTH en KUFFNER over de bereiding van den gebruikten katalysator is het niet mogelijk zonder nader onderzoek deze reductie na te werken.

HOOFDSTUK V.

DE SYNTHESSEN VAN β -NICOTINE EN α -NICOTINE, UITGEVOERD DOOR CRAIG.

De in dit proefschrift beschreven synthese van α -nicotine is voor het eerst doorgevoerd in Maart 1933. In die maand is namelijk het pikraat van de nieuw verkregen base geanalyseerd. Deze analyse gaf kloppende waarden voor het koolstof- en voor het waterstofgehalte. (zie pag. 57).

Terwijl ik nu bezig was een grootere hoeveelheid van dit pikraat te bereiden, verscheen er in Juni 1933 een publicatie van CRAIG ⁴³⁾, waarin deze Amerikaansche onderzoeker over een door hem uitgevoerde synthese van het β -nicotine berichtte. Hij heeft voor deze synthese een geheel anderen weg ingeslagen dan PICTET.

In figuur 5 is de door hem gevolgde weg voorgesteld. Pyridine (I) wordt gesulfoneerd met rookend zwavelzuur en vanadiumsulfaat als katalysator. In een opbrengst van 35—40% van de theoretisch mogelijke wordt β -pyridine-sulfozuur verkregen. Uit het natriumzout van dit zuur (II) wordt volgens de methode van FISCHER ⁴⁴⁾ β -cyaanpyridine, dit is het nitril van nicotinezuur, verkregen. Door koppelen met de GRIGNARD'sche magnesiumverbinding van γ -broompropyl-aethylaether (IV) verkrijgt hij het keton V, dat in het oxim VI wordt omgezet. Dit wordt met zinkstof en ijsazijn gereduceerd. Zoo verkrijgt hij het amine VII, dat met sterk broomwaterstofzuur gedurende 12 uren op 140—150° wordt verhit. Hierbij ontstaat, onder afdestilleeren van aethylbromide de verbinding VIII. Deze werd gedestilleerd onder een druk van 12 m.M. kwik. Bij 130—140° ging een base over, die met het door BRAUN en WEISSBACH ⁴⁵⁾ en door POLONOVSKI en POLONOVSKI ⁴⁶⁾ uit natuurlijk nicotine verkregen nornicotine identiek bleek te zijn (IX). Door dit nornicotine gedurende vier dagen met methyljodide in methylalcoholische oplossing te laten staan, verkreeg hij een donker gekleurde oplossing, die met aether uitgeschud werd.

Door het in de aether overgegame deel te fractioneeren verkreeg hij tenslotte 1 gram β -nicotine (X).

In dezelfde publicatie berichtte hij, dat hij op analoge wijze, door

uit te gaan van een 2-, in plaats van een 3-pyridinederivaat, zou trachten α -nicotine te bereiden. Aangezien deze synthese op de aangeduide wijze wel mogelijk leek, moest ik er voor zorgen, dat mijn publicatie over de synthese van het α -nicotine zoo snel mogelijk persklaar was.

Daarom verscheen er in het eerstvolgend nummer van het Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, medio October 1933, een publicatie van WIBAUT en mij ⁴⁷⁾ over de door mij uitgevoerde synthese

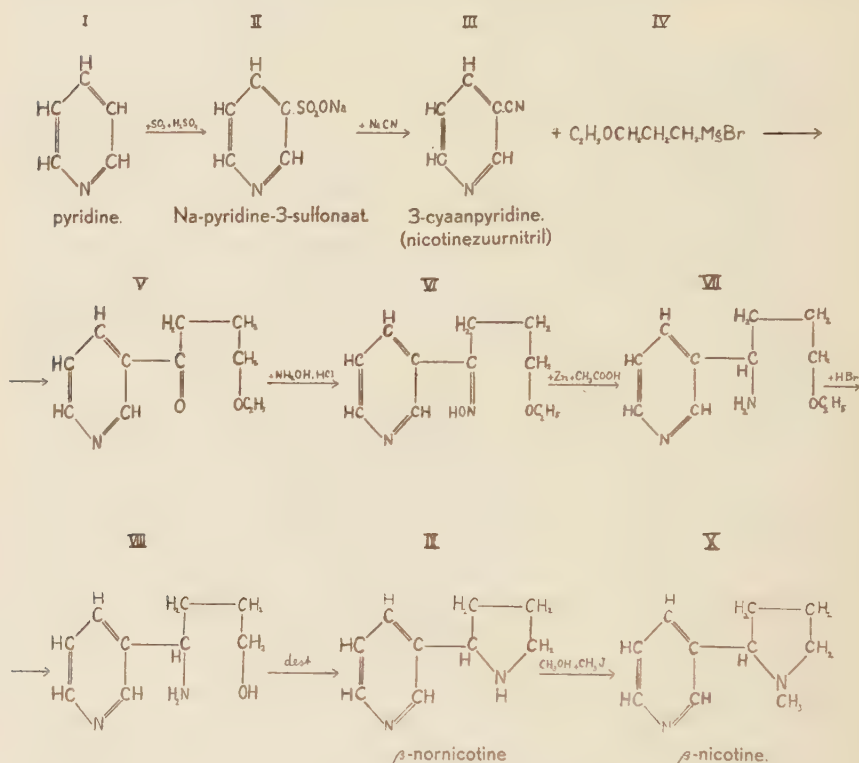


Fig. 5. β -Nicotine-synthese volgens Craig.

van het α -nicotine. Een afdruck van deze in de Engelsche taal opgestelde publicatie werd ook gezonden aan CRAIG.

CRAIG antwoordde, dat de synthese van α -nicotine door hem reeds met succes was uitgevoerd, en dat binnenkort een publicatie van hem over dit onderwerp zou verschijnen. Door persoonlijke omstandigheden had deze eenige vertraging, maar de synthese was reeds in April 1933 gelukt. (Dit is dus een maand nadat mijn analyses waren verricht.) Ook beloofde hij een monster van het door hem in grootere hoeveelheid

bereide α -nicotine te zenden, opdat wij beide praeparaten zouden kunnen vergelijken. Tot onzen spijt hebben wij echter dit monster nu (Oct. 1935) nog niet ontvangen, zoodat van een directe vergelijking moest worden afgezien.

Inderdaad verscheen in Juni 1934 een publicatie van CRAIG ⁴⁸), waarin hij zijn synthese van α -nicotine beschrijft. Hij is daarin echter erg kort en duidt de reacties slechts aan, zonder dat een uitgewerkt recept voor de bereiding van α -nicotine door hem gegeven wordt. Hierdoor is dus een naderen van zijn methode niet dan met groot tijdverlies mogelijk, en daarom moest ik er van afzien.

De methode, die CRAIG aanwendde tot bereiding van het α -nicotine, zal ik hier kort beschrijven. Men zie hiervoor den door de formules van figuur 6 weergegeven gang der synthese.

Ook hij gaat uit van door amideering van pyridine (I) volgens TSCHITSCHIBABIN en SEIDE verkregen 2-aminopyridine (II). Dit 2-aminopyridine zet hij over 2-broompyridine (III), om in het 2-cyaanpyridine (IV), het nitril van picolinezuur. Dit 2-cyaanpyridine wordt gekoppeld met de Grignard'sche magnesiumverbinding van 3-broompropylaethylaether (V). Dan ontstaat het keton VI. Door het oxime van dit keton (VII), met zink en azijnzuur beneden 50° te reduceeren, ontstaat het amine VIII. Deze stof wordt dan met sterk broomwaterstofzuur aan een met lucht gekoelde terugvloeiakoeler in een oliebad verhit tot een temperatuur, juist beneden die waarop dit zuur overdestilleert (140—150°). Er vindt ringsluiting plaats en aethylbromide destilleert af. CRAIG verhit zoolang tot de berekende hoeveelheid aethylbromide is overgegaan. Destillatie van het ontstane product geeft α -nornicotine (IX).

Behandelt men het amine VIII met p-tolueensulfonylchloride in alkalisch (natronloog) milieu onder schudden en verwarmen tot alles is opgelost en leidt men daarna koolzuur in het reactiemengsel, dan scheidt zich het sulfonamide X af.

Dit sulfonamide kan worden gemethyleerd met dimethylsulfaat, in alkalisch milieu. Het gemethyleerde product (XI), wordt met 46% broomwaterstofzuur op de voor de bereiding van het nornicotine beschreven wijze verhit. Hierdoor worden zoowel de p-tolueensulfonylgroep als de aethoxygroep afgesplitst. Door destillatie van het verkregen product XII ontstaat α -nicotine (XIII) in een opbrengst van 66% der theoretisch mogelijke (XIII). CRAIG geeft als kookpunt van dit nicotine op: 122° bij een druk van 25 mM. kwik.

Door mij werd het kookpunt van α -nicotine nauwkeurig bepaald: ik vond 149° bij een druk van 16 mM. kwik.

CRAIG heeft het kookpunt van het zuivere product niet bepaald, hij geeft alleen de waarde voor het ruwe product, zooals hij dat door de laatste omzetting verkrijgt. Uit het feit, dat van dit destillatie-product een pikraat is bereid, dat na ettelijke malen omkristalliseeren bij 169° smolt, dit is dus nog 12 graden lager dan het door mij verkregene, blijkt trouwens al voldoende, dat de overgegene vloeistof geen zuiver α -nicotine was.

Een analyse van de base gaf de volgende waarden:

C: 74,2% en H: 6,78%. De berekende zijn 74,02 en 8,70%.

Het voor het koolstofgehalte gevonden percentage klopt dus, maar dat voor het waterstofgehalte is ver mis. Dit groote verschil doet een drukfout vermoeden.

Maar zelfs al wil men aannemen, dat het te lage waterstofgehalte van de door CRAIG verkregen base op een drukfout berust, dan blijkt toch nog uit het smeltpunt van zijn pikraat, dat hij een onzuiver praeparaat in handen gehad heeft.

Niettegenstaande het praeparaat van CRAIG ongetwijfeld veel minder zuiver was dan het door mij bereide, komen de pharmacologische eigenschappen, die hij opgeeft, toch vrijwel overeen met de door mij gevondene. Men mag dus aannemen, dat CRAIG inderdaad het α -nicotine in handen heeft gehad, zij het dan ook in onzuiveren toestand.

Wat wel de verontreiniging van CRAIG's product mag zijn, is niet direct na te gaan. Hij zelf geeft op, nogal veel last te hebben ondervonden bij het scheiden van de gemethyleerde en niet gemethyleerde p-tolueensulfozure verbindingen X en XI. Daar noch verbinding X, noch verbinding XI, onontleed destilleerbaar zijn, zou dus een verontreiniging van het nicotine met nornicotine niet uitgesloten geacht kunnen worden. Inderdaad heeft nornicotine een lager waterstofgehalte dan nicotine, de cijfers zijn namelijk C: 73,0%; H: 8,16%. Maar zelfs indien alle door CRAIG verkregen base nornicotine geweest was, zou zijn opgegeven waterstof-percentages-cijfer nog veel te laag zijn, daar hij hiervoor 6,78% opgeeft. Bovendien ligt voor nornicotine niet alleen het waterstofgehalte maar ook het koolstofgehalte lager dan voor nicotine. Nu klopt het door CRAIG gevonden koolstof-percentages zeer goed met de berekende waarde voor nicotine, zoodat de veronderstelling, dat zijn product alleen met nornicotine verontreinigd zou zijn, wel moet wegvallen.

Het α -nicotine is tamelijk instabiel vergeleken bij het natuurlijke

nicotine, zooals ondermeer daaruit blijkt, dat het zich snel donker kleurt, zelfs in toegesmolten ampullen van bruin glas. Ook ontkleurt het α -nicotine zuur permanganaat zeer snel, in tegenstelling met β -nicotine en ook in tegenstelling met hetgeen mag worden verwacht van een stof met een dergelijke configuratie als α -nicotine heeft.

Mogelijk zijn aan deze snelle ontleding van α -nicotine zoowel de te lage cijfers voor het waterstofgehalte van het praeparaat van CRAIG als de slecht kloppende cijfers van mijn eerste product te wijten.

HOOFDSTUK VI.

OVER DE OPBRENGSTEN AAN α -NICOTINE.

Aan het einde van het chemische gedeelte van mijn proefschrift gekomen, is het interessant eens na te gaan, hoe groot de uiteindelijke opbrengst aan α -nicotine wel is.

Gaan we uit van 100 gram pyridine, dan kunnen we hieruit 78 gram 2-aminopyridine verkrijgen. Het moleculairgewicht van pyridine is 79, dat van 2-aminopyridine 94. Dit 2-aminopyridine wordt dus verkregen

in een opbrengst van $\frac{78 \times 79}{100 \times 94} \% = 65,5\%$.

Op dezelfde wijze berekent men voor de opbrengst aan N-pyridylpyrrool met moleculairgewicht 144, waarvan men 5 gram uit een portie van 25 gram 2-aminopyridine verkrijgt: **13,05%**.

De omzetting van N-pyridylpyrrool tot C-pyridylpyrrool met hetzelfde moleculairgewicht levert een opbrengst van **50%**.

Methyleering van 50 gram C-pyridylpyrrool doet 30 gram α -nicotyrine met moleculair gewicht 158 ontstaan. Dit is **54,5%**.

Reductie van het α -nicotyrine levert in een opbrengst van **40%** α -nicotine.

Uit pyridine kan men dus op deze wijze $65,5 \times 13,05 \times 50 \times 54,5 \times 40 \times 10^{-8}\%$, dit is 0,93% α -nicotine verkrijgen. Dit wil dus zeggen, dat men uit 100 gram pyridine $0,93 \times \frac{162}{79}$ gram α -nicotine kan verkrijgen. Dit is 1,9 gram.

CRAIG geeft op, dat hij uit 200 gram pyridine 20 gram α -nicotine kan bereiden. Zijn methode zou dus een 5-maal grootere opbrengst geven dan de mijne.

HOOFDSTUK VII.

PHARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN α - EN β -NICOTINE.

Het door mij bereide d.l.- α -nicotine werd op zijn pharmacologische eigenschappen onderzocht en hierbij vergeleken met een door mij zorgvuldig over het pikraat gezuiverd praeparaat van het natuurlijke l.- β -nicotine.

Reeds eerder werden de pharmacologische eigenschappen van het in de natuur voorkomende l.- β -nicotine vergeleken met praeparaten, die langs synthetischen weg bereid waren. Van deze vroegere onderzoekingen wil ik die van MAYOR en van MACHT en DAVIS bespreken vóór het verslag van het door mij verrichte pharmacologisch onderzoek, terwijl de vroegere onderzoekingen van DINGEMANSE en WIBAUT later bij de slotbeschouwingen over het verband tusschen chemische structuur en pharmacologische eigenschappen zullen worden behandeld.

I. Onderzoekingen van Mayor over de pharmacologische eigenschappen van links-, inactief-, en rechts- β -nicotine.

MAYOR heeft de pharmacologische eigenschappen bepaald van de hem door PICTET verschaftte praeparaten van:

- a. het natuurlijke *linksdraaiende* β -nicotine.
- b. het *inactieve* β -nicotine, (door PICTET en ROTSCHY verkregen door verhitten in toegesmolten buizen van het monosulfaat van het natuurlijke nicotine).
- c. het *rechtsdraaiende* β -nicotine, (verkregen door kristallisatie met linkswijnsteen zuur uit het geïnactiveerde nicotine).

De door MAYOR gevonden resultaten, die hier worden meegedeeld, zijn afkomstig uit de laatste publicatie van PICTET ¹¹⁾ over diens β -nicotine-synthese. Een oorspronkelijke publicatie van MAYOR op dit gebied was niet in de literatuur te vinden.

MAYOR vond nu, dat het linksdraaiende β -nicotine voor *caviae* tweemaal zoo giftig is als het rechtsdraaiende. In beide gevallen werden

subcutaan oplossingen ingespoten, die 1% van het nauwkeurig door zoutzuur geneutraliseerde alkaloïde bevatten.

Van l- β -nicotine bedroeg de dodelijke dosis voor *caviae*, van niet meer dan 300 gram lichaamsgewicht, 10 mg. per kilogram lichaamsgewicht. Van d- β -nicotine onder dezelfde omstandigheden bij soortgelijke *caviae* 20 mg. per kilogram lichaamsgewicht.

Of dit gemiddelde of minimale letale doses zijn, vermeldt PICTET niet.

Meer in bijzonderheden tredende over de waargenomen reacties, deelt MAYOR mede, dat na inspuiten van l-nicotine een direct op de inspuiting volgende opwindingsstoestand wordt waargenomen, terwijl het dier een schreeuw uit, hetgeen volgens hem op hevige pijn wijst. d-Nicotine daarentegen schijnt volkomen pijnloos te zijn, daar dan de hier genoemde verschijnselen niet optreden.

Vergiftiging door l-nicotine uit zich door het optreden van verlammingen, eerst aan de achter-, dan aan de voorpooten; de ademhaling wordt achtereenvolgens sneller, dieper, langgerekt en tenslotte moeilijk. Dan ontstaan lichte trekkingen over romp en extremiteiten en daarna heftige contracties. Is de dosis dodelijk, dan zakken deze krampverschijnselen langzaam af: de ademhalingsfrequentie neemt steeds af, ook de hartslag wordt minder frequent en de dood volgt door hartstilstand.

De vergiftigingsverschijnselen met d-nicotine in een hoeveelheid van 10 mg. per kilogram lichaamsgewicht gelijken in het begin veel op die met l-nicotine. Doch daarna treedt slechts een trekken van de huid en een licht beven op. Deze verschijnselen zijn voorbijgaand: het dier komt betrekkelijk snel weer in de normale toestand terug. Bij een dosis van 15 mg. per kilogram lichaamsgewicht zijn de verschijnselen iets sterker, maar eveneens voorbijgaand.

Ook *konijnen* werden door MAYOR op hun gevoeligheid ten opzichte van de beide antipoden onderzocht. Een dosis van $2\frac{1}{2}$ mg. l-nicotine per kilogram lichaamsgewicht, in de achterste randvene van het oor ingespoten, veroorzaakte een plotselinge hevige eclamptische, daarna subtetanische aanval. Eenzelfde dosis d-nicotine had slechts een licht trillen tengevolge en een vermindering van den spiertonus, die niet langer dan één tot twee uren aanhield.

II. *Onderzoekingen van Macht en Mej. Davis over de farmacologische werking van β -nicotine en β -nornicotine en van α -nicotine en α -nornicotine.*

Toen door CRAIG het β -nicotine en β -nornicotine en het α -nicotine en α -nornicotine gesynthetiseerd waren, zijn deze door hem bereide verbindingen op zijn verzoek door MACHT en Mej. DAVIS ⁴⁹⁾ op hun pharmacologische werking onderzocht, daar ook CRAIG een soortgelijk onderzoek als wij naar het „chemo-pharmaco-dynamische verband” beoogde.

Door MACHT en Mej. DAVIS werden dus onderzocht:

- a. 1- β -nicotine.
- b. dl- β -nicotine.
- c. dl- β -nornicotine.
- d. dl- α -nicotine.
- e. dl- α -nornicotine.

De eerste verbinding komt in de natuur voor, de andere vier zijn door CRAIG gesynthetiseerd.

De werking van deze 5 verbindingen is door hen nagegaan ten opzichte van verschillende vertegenwoordigers van het planten- en van het dierenrijk.

Zoo werd het verschil in groeisnelheid bepaald tusschen jonge *zaailingen* van *Lupinus albus*, waarvan een gedeelte in een standaard-oplossing, de andere daarentegen in een oplossing van 1 : 5000 van elk der alkaloiden werden gebracht. Voor elk alkaloid werden tien zaailingen ter controle en tien in de oplossing vergeleken, zoodat in het geheel dus tien series van tien werden aangezet.

Dan werden de vijf genoemde stoffen vergeleken naar den tijd, die noodig is om stilstand van de bewegingen te verkrijgen bij *larven* van *Rana pipiens* in oplossingen van 1 : 10,000 en bij *Carassius auratus* (*goudvisch*) in een oplossing van 1 : 5000.

Soortgelijke proeven werden verricht met twee soorten *schildpadden*, *Chrysemys picta* en *Terrapena Carolina*: de *Chrysemys*' werden in een oplossing van 1 : 5000 gebracht en nu werd nagegaan hoeveel tijd er moest verlopen om stilstand van de bewegingen te verkrijgen, terwijl de *Terrapena*'s inspuitingen van 1 mg. per schildpad kregen. Dit werd in de abdominale opening gespoten. Voor deze proeven werden dieren met een rugschild van 5 cM. genomen.

Verder werd de letale dosis bij intraperitoneale injectie bepaald voor *witte muizen* (gemiddeld gewicht 20 gr.), voor *ratten* (gem. gew. 160 gr.) en voor *caviae* (200 gr.).

Ook de letale dosis bij intraveneuse injectie bij *katten* werd bepaald.

Genoemde onderzoekers vinden nu in de eerste plaats evenals MAYOR dat er een verschil in giftigheid te constateeren valt tusschen racemisch en l- β -nicotine.

Uit een onderzoek naar de pharmacologische eigenschappen van andere stereoisomere alkaloiden meenen CUSHNY, MACHT e.a. ⁵⁰⁾ te mogen concludeeren, dat de linksdraaiende vorm gewoonlijk de meest werkzame is. Volgens het onderzoek van MAYOR is dit bij β -nicotine inderdaad het geval.

Bij het β -nicotine echter werd toch een tegenspraak met deze conclusie gevonden, daar de racemische vorm giftiger bleek te zijn voor *ratten* en *landschildpadden*. Ook de letale doses van l- en dl- β -nicotine bij intraperitoneaal ingespoten *caviae* verschilden weinig.

Er werd een belangrijk verschil geconstateerd in de intensiteit der werking van dl- β - en dl- α -nicotine. Bij *alle* onderzochte dieren en planten bleek de β -vorm de sterker werkende. Deze regel gold ook voor de nornicotinen: dl- β -nornicotine heeft een sterkere werking dan dl- α -nornicotine.

Ook werd een belangrijk verschil in werking tusschen de nicotineën en de nornicotinen vastgesteld. In het algemeen kan men niet zeggen, dat invoering van deze methylgroep de werking sterker maakt, daar toch aan den eenen kant dl- β -nornicotine giftiger was voor de *Lupinus*-zaailingen, kikkervischjes, beide soorten schildpadden, ratten en ook voor de katten, was aan den anderen kant dl- β -nicotine meer giftig voor goudvisschen, muizen en *caviae*.

Ook de werking van dl- α -nicotine en dl- α -nornicotine was verschillend. Het dl-nornicotine bleek giftiger voor *Lupinus*-zaailingen, beide soorten schildpadden, ratten en *caviae*, terwijl het dl- α -nicotine giftiger is voor kikkervischjes, goudvisschen, witte muizen en katten.

Opvallend was, dat ten opzichte van ratten en ook van katten, het dl- β -nornicotine niet alleen giftiger is dan de dl-, maar ook dan de l-vorm van β -nicotine. Dus is voor sommige hogere dieren het dl- β -nornicotine de giftigste van de onderzochte verbindingen.

Hun werk samenvattend, konden MACHT en Mej. DAVIS dus constateeren, dat dl- β -nicotine sterker giftig is dan dl- α -nicotine en dl- β -nornicotine sterker dan dl- α -nornicotine, terwijl de invoering van de methylgroep in beide nornicotinen deze voor de eene groep van proefobjecten giftiger, voor de andere groep echter minder giftig maakt.

III. *Mijn onderzoek over de pharmacologische werking van α - en β -nicotine.*

Ook het door mij bereide dl- α -nicotine werd op zijn giftigheid onderzocht en daartoe vergeleken met de giftigheid van het in de natuur voorkomende linksdraaiende β -nicotine. Dit onderzoek werd in samenwerking met Dr. L. Waterman in het Pharmaco-Therapeutisch-laboratorium (directeur Prof. Dr. E. Laqueur) verricht.

Behalve deze bepaling der algemeene giftigheid, is door ons een meer uitgebreid onderzoek naar de werking van dl- α -nicotine en van l- β -nicotine op het dierlijk organisme verricht, zulks gedeeltelijk als voortzetting van het door DINGEMANSE gedane onderzoek met de toen voorradige tusschenproducten der synthese van α -nicotine.

Zoo werd door ons bepaald:

- a. de letale dosis. (onderzocht bij ratten en kikkers)
- b. locaalanaesthetische werking (konijnenoog)
- c. werking op een spier-zenuw praeparaat (kikker).
- d. bloeddrukverandering bij volgens Sherrington gedecerebreerde en bij pharmacologisch gedecapiteerde katten.
- e. werking op de ademhaling bij gedecerebreerde katten.
- f. werking op de hartfrequentie bij gedecapiteerde en bij gedecerebreerde katten.
- g. werking op duiven.

a₁. Toxiciteitsproeven bij ratten.

Er werden jonge ratten genomen met een lichaamsgewicht van gemiddeld 50 gram.

l- β -nicotine.

Van dit alkaloid in waterige oplossing werd zooveel ingespoten, dat de ratten respectievelijk een dosis van 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100 en 150 mg. per kilogram lichaamsgewicht kregen.

Bij de eerste vier doseeringen bleef de cornea-reflex positief, bij de vijfde en zesde verdween deze, om na korten tijd terug te komen; bij de hoogste doseering echter bleef de cornea-reflex weg. Bij alle dieren was de ademhaling gestoord: de meesten hadden dyspnoe en vaak was een stridor te hooren. Verder hadden alle dieren motorische stoornissen, welke bij doseeringen tot en met 60 mgr. zonder speciaal onderzoek het eerst zichtbaar werden in de voorpooten, bij hoogere doseeringen in de achterpooten.

Bij de dieren, die een dosis tot 50 mg. per kilogram lichaamsgewicht

hadden gekregen, waren de verschijnselen na 10 minuten weer alle verdwenen; dit was niet het geval met de dieren, die een doseering van 60 mg. en meer per kilogram lichaamsgewicht hadden gekregen: deze bezweken aan ademstilstand.

Alle dieren vertoonden een horizontale nystagmus en een exophthalmus. Typische strychninekrampen werden slechts bij de doseeringen vanaf 50 mg. per kilogram lichaamsgewicht waargenomen.

De met niet-letale dosis ingespoten dieren waren na een maand nog volkomen normaal, zoodat ook van een blijvende stoornis geen sprake was.

Vanaf de ,doseeringen van 70 mg./K.G. lichaamsgewicht werden 4 dieren voor elke dosis gebruikt.

dl- α -nicotine.

Hiervan werden hoeveelheden van de waterige oplossing ingespoten, overeenkomende met doseeringen van respectievelijk 20, 40, 80, 160, 320 en 640 mg. per kilogram lichaamsgewicht.

Alle dieren vertoonden een versnelde ademhaling; verhoogde bewegelijkheid, zich uitende in hoge sprongen; verhoogde reflex-prikkelbaarheid en exophthalmus. Verder waren gedurende de eerste uren geen verschijnselen waar te nemen.

Na vijf uren leefden alle dieren nog. Den volgenden ochtend was het dier, dat een dosis van 640 mg. per kilogram lichaamsgewicht had gekregen, bezweken. Bij de andere dieren is de letale dosis niet bereikt, daar deze veertien dagen na het onderzoek volkomen normaal waren.

Wegens kostbaarheid van het materiaal werd voor elke doseering slechts 1 dier gebruikt en kon de minimum letale dosis niet nader bepaald worden.

De letale dosis van het l- β -nicotine ligt dus voor ratten met een gemiddeld gewicht van 50 gr., tusschen 50 en 60 mg. per kilogram lichaamsgewicht. Die van het dl- α -nicotine ligt tusschen 320 en 640 mg. per kilogram lichaamsgewicht.

a₂. Toxiciteitsproeven bij kikkers.

Gemiddeld gewicht der dieren 25 gram.

l- β -nicotine.

Hoeveelheden van 150, 100, 40, 20, 10 en 5 mg. per kilogram lichaamsgewicht werden ingespoten in de ruglymphzak van *Ranae temporariae*. De doodelijke dosis bleek bereikt te zijn bij 40 mg. per kilogram lichaamsgewicht.

Dieren die een grotere dosis gekregen hadden, stierven in den loop

van den avond. De intoxicatieverschijnselen waren de volgende: verlies van de hokhouding, verdwijnen of zwakker worden van de labyrinth-reactie (omkeerreactie) en verdwijnen van de ademhaling.

Ter nadere bepaling van de minimum letale dosis werden dieren ingespoten met 25, 30 en 35 mg., deze bleven allen in leven.

Bij de doodelijke doseering was de cornea-reflex na 10 minuten verdwenen, terwijl bij deze zelfde dieren later ook de pootreflex verdwenen was. Bij de twee hoogste doseeringen waren de spieren nog slechts direct prikkelbaar. Vaak vertoonen de dieren verhoogde buig- of strektonus van de extremiteiten, maar de typische strychninekrampen zijn niet waargenomen.

dl- α -nicotine.

In de ruglymphzak werd per kilogram lichaamsgewicht 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 en 1000 mg. gespoten. De doodelijke dosis bleek bij 600 mg. per kilogram lichaamsgewicht te liggen. Toch bleven de dieren, die met deze en een grootere dosis ingespoten waren, nog uren in leven. Slechts bij de dosis van 1000 mg. per kilo was het dier reeds na drie uren dood. (hartstilstand). De verschijnselen waren zeer gering: iets versnelde ademhaling, verdwijnen van de labyrinth-reactie. De cornea-reflex verdween niet. Bij de doodelijke doseering verdween de ademhaling na twee minuten, doch het hart bleef kloppen en de cornea-reflex bleef positief.

Ook hier werd voor elke doseering slechts 1 dier gebruikt.

b. Locaalanaesthetische werking op het konijneenoog.

Vijf druppels van de geneutraliseerde 10% waterige oplossing van dl- α -nicotine, in de conjunctivaalzak gedruppeld, geeft na tien minuten nog geen vermindering van de cornea-reflex.

Even weinig resultaat hebben vijf druppels van de geneutraliseerde 10% waterige oplossing van l- β -nicotine.

c. Onderzoek naar de werking der beide nicotineën op het spier-zenuw praeparaat van den kikker.

Aan de hand van de chronaxie werd nagegaan, of de prikkelbaarheid van het spier-zenuw praeparaat onder invloed van nicotine veranderingen onderging. Het bleek echter, dat noch de chronaxie van de spier, noch de chronaxie van de zenuw significant verschilde voor en na inspuiting der beide nicotineën. Doseeringen werden gegeven van 25 mg. per kilogram lichaamsgewicht. Beide oplossingen waren op een $p_H = 9$ gebracht.

De chronaxie werd bepaald bij contrôle-dieren en bij dieren, die een inspuiting van de bovengenoemde dosis hadden gehad. Bij deze laatste groep werd het dier vijf minuten na inspuiting onderzocht.

d. Onderzoek naar de verandering van den bloeddruk bij katten, na inspuiting van dl- α -nicotine en l- β -nicotine.

Vijf katten met een gemiddeld gewicht van $3\frac{1}{2}$ kilogram werden door intradurale inspuiting ter hoogte van de overgang van de medulla oblongata in halsmerg (door de membrana atlanto-occipitalis) met 2 cc. 10%ige novocaïne gedecapiteerd. Twee katten werden gedecerebreerd volgens SHERRINGTON (frontaal-snede door de hersenen, gaande door den nucleus ruber). De typische decerebratie-stijfheid werd waargenomen, de ademhaling bleef intact.

Allereerst werd de werking van α -nicotine nagegaan. Het bleek, niet mogelijk een constante werking van een bepaalde dosis vast te stellen. Dus de kleinste nog werkzame dosis bij de eene kat behoeft nog niet te zijn de kleinste nog werkzame dosis bij de andere kat. Wel kan men in elk experiment afzonderlijk de invloed der concentratie waarnemen. Om de invloed van de p_{H} uit te schakelen, werd een vergelijking gemaakt tusschen het effect van α -nicotine bij een p_{H} van 2, van 3, van 9 en van 10. Bovendien werden telkens gelijke hoeveelheden NaCl 0,9% bij dezelfde p_{H} 's ingespoten. Uit deze proeven bleek geen invloed van de p_{H} .

Wat nu de werking op den bloeddruk aangaat, bij vrijwel alle dieren zagen we eerst een kortdurende, kleine daling van den bloeddruk, daarna een iets sterkere, langdurige stijging, welke evenwel vrij vlak verliep. Na herhaalde injecties werd een duidelijke vermindering van het effect waargenomen. In elk experiment was de werking van het dl- α -nicotine zeer veel geringer dan die van het l- β -nicotine. Deze verhouding was ongeveer 1 : 8. De ingespoten hoeveelheden bedroegen 1 gamma, 10 gamma, 50 gamma, 0,1 mg., 0,2 mg., 0,5 mg., 1 mg., 2 mg. en 5 mg.

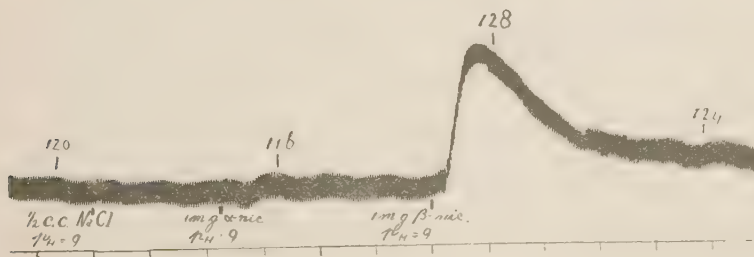


Fig. 7. Bloeddrukkromme.

Ook voor het l- β -nicotine bleek het, overeenkomstig de verwachting, niet mogelijk een constante verhouding tusschen de hoeveelheid ingespoten alkaloid en de daardoor veroorzaakte bloeddrukverandering te vinden. In elk experiment afzonderlijk was wel de invloed der concentratie te merken, al werd ook de gevoeligheid na herhaalde injecties steeds kleiner. Werden hoeveelheden van minstens 10 gamma ingespoten, dan werd steeds effect gezien. In tegenstelling met de kromme van het dl- α -nicotine werd bij het l- β -nicotine *geen negatieve* phase in de curve, dus *geen bloeddrukdaling* waargenomen bij de pharmacologisch met novocaïne *gedecapiteerde* katten. *Wel* werd een daling waargenomen bij de *gedecerebreerde*. Bij deze was de daling zeer kortdurend, ongeveer 10-12 seconden, en relatief gering (nooit meer dan 20% van de stijging). De stijging, die in alle gevallen waar meer dan een halve milligram l- β -nicotine was ingespoten werd waargenomen, was vrij aanzienlijk (kon tot 100% bedragen) en daarbij vrij langdurig (tusschen 6 en 10 minuten).

Ook hier was geen invloed der p_H aan te toonen. Er werd namelijk geen verschil geconstateerd tusschen de werking van de l- β -nicotine-oplossingen bij p_H 2, 3, 9 en 10. Inspuiting van dezelfde hoeveelheden NaCl in 0,9% oplossing, op dezelfde p_H 's gebracht als het nicotine, had geen effect.

e. Werking op de ademhaling van gedecerebreerde katten.

Bij de toxiciteitsproeven was gebleken, dat, althans bij de daarop onderzochte ratten, vooral het l- β -nicotine eerst de ademhaling aanzet en daarna verlamt. Bij een gedecerebreerde kat werd niet zóóveel ingespoten, dat er ademstilstand intrad, maar toch kon tenslotte onregelmatigheid van de ademhaling worden aangetoond. De volgende ademhalingsveranderingen werden waargenomen.

	voor	na
$\frac{1}{2}$ mg. β -nicotine $p_H = 2$	14	46
$\frac{1}{2}$ mg. „ 9	17	34
1 mg. „ 2	17	54
1 mg. „ 9	24	57
2 mg. „ 2	21	67
2 mg. „ 9	onregelmatig.	

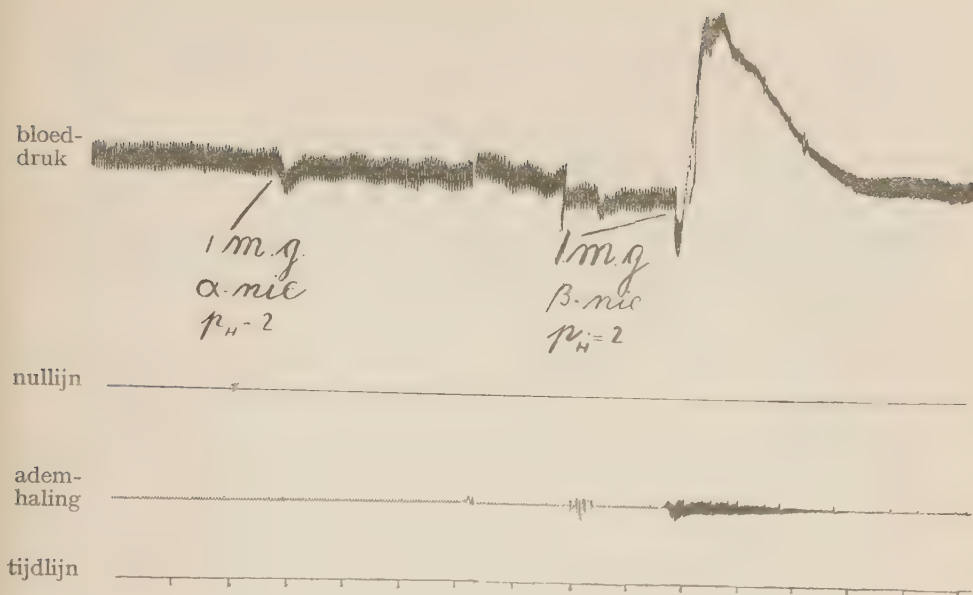


Fig. 8.

Bovendien werden de ademhalingsbewegingen zeer veel dieper. Hier is de invloed der p_H duidelijk waar te nemen. Een lagere p_H geeft een sterkere aanzetting van de ademhaling. Dezelfde hoeveelheden NaCl-oplossing van 0,9%, op een p_H van 2 en van 9 gebracht, hadden geen werking op de ademhaling.

f. *Werking op de hartfrequentie bij gedecerebreerde en bij gedecapiteerde katten.*

Het dl- α -nicotine beïnvloedt deze frequentie of niet, of geeft een geringe daling, die hoogstens 10% bedraagt.

Het l- β -nicotine geeft een duidelijke frequentie-vermeerdering, welke vaak meer dan 50% van de oorspronkelijke waarde bedraagt.

Hoeveelheden werden ingespoten van $\frac{1}{2}$ — 2 mg. nicotine.

g. *Werking van dl- α -nicotine en van l- β -nicotine op duiven.*

Eén druppel dl- α -nicotine van een 10%ige oplossing, op de neusgaten van een duif gebracht, gaf na 8 minuten nog geen enkel pathologisch verschijnsel.

Dezelfde hoeveelheid l- β -nicotine gaf na $\frac{1}{2}$ minuut reeds zijligging met dyspnoe, terwijl de veeren rechtop gingen staan. Na $1\frac{1}{2}$ minuut beginnen de zoogenaamde strychninekrampen, welke langzamerhand minder worden. Na 15 minuten is het dier nog eenigszins slap, maar vertoont verder nog alle normale reflexen.

Bij een tweede duif werd intramusculair(m.pectoralis) 10 mg. dl- α -nicotine ingespoten. Deze duif vertoonde motorische onrust, maar tot andere verschijnselen kwam het niet.

Intramusculaire inspuiting van $2\frac{1}{2}$ mg. l- β -nicotine veroorzaakt bij een andere duif na $\frac{1}{2}$ minuut zijligging en dyspnoe. Na 1 minuut gingen de veeren overeind staan, na $1\frac{1}{2}$ minuut was de cornea-reflex negatief en waren er fibrillaire spiercontracties waar te nemen. Na $2\frac{1}{2}$ minuut trad ademstilstand in, waaraan het dier bezweek.

Conclusie:

1. Dodelijke dosis per kgr. lichaamsgewicht

α -nicotine ratten	320—640 mgr.
kikkers	600 mgr.
β -nicotine ratten	60 mgr.
kikkers	40 mgr.
2. Bloeddruk kat. α -nicotine zeer geringe daling, gevolgd door een stijging, veel geringer dan door het β -nicotine veroorzaakt (doseering 0,01—5 mgr. intraveneus); β -nicotine sterke verhooging, alleen bij de gedecerebreerde kat voorafgegaan door een daling (doseering 0,01—5 mgr. i.v.).
3. Ademhaling. Deze wordt versneld, daarna verlamd, bij de rat en de kikker, zoowel met α - als β -nicotine. Bij de kat wordt in doseeringen van $\frac{1}{2}$ —2 mgr. i.v. een sterke frequentie- en uitslagvergrooting gezien met β -nicotine, doch niet bij het α -nicotine (dit bij de gedecerebreerde kat).
4. Hartfrequentie kat. Deze wordt verhoogd met $\frac{1}{2}$ —2 mgr. β -nicotine i.v., met dezelfde doseering werd met het α -nicotine niets gezien.
5. Chronaxie spier-zenuwpreparaat kikker. In de doseering 25 mgr./kgr. lichaamsgewicht werd geen significant verschil gevonden in de chronaxieën van spieren en zenuwen (nervus ischiadicus, musculus gastrocnemius) bij normale kikkers en bij kikkers, waarbij α - of β -nicotine was ingespoten.
6. Locaalanaesthetische werking conjunctiva en cornea konijn. 10% nicotine-opl. van beide isomeren gaf na 10 min. nog geen vermindering van corn. reflex. (5 dr. der geneutraliseerde opl. in de conjunctivaalzak gebracht).

HOOFDSTUK VIII.

OVERZICHT VAN DE DOOR VERSCHILLENDE ONDERZOEKERS GEVONDEN PHARMACOLOGISCHE WERKINGEN VAN α - EN β -NICOTINE.

Omtrent het verband tusschen chemische structuur en pharmacologische werking is nog weinig bekend.

Uit de pharmacologische onderzoeken van DINGEMANSE en WILBAUT ⁵¹⁾ is gebleken, dat van de pyridylpyrrolen, stoffen, die chemisch nauw verwant zijn aan het nicotine, de α - en β -vorm verschillende werkingen hadden. Zoo bleek hun, dat het N-pyridylpyrrool, het 2-3'-pyridylpyrrool en het 2-3'-nicotyrine den bloeddruk verhoogden, terwijl het 2-2'-pyridylpyrrool, het 2-2'-nicotyrine en het 3-2'-nicotyrine, dat van het natuurlijke nicotine wordt afgeleid, verlagend op den bloeddruk werken.

Het natuurlijke nicotine, het β -nicotine, oefent een bloeddrukverhoogende werking uit, die wordt toegeschreven aan de aanwezigheid van de pyrrolidinegroep, daar ook N-methylpyrrolidine den bloeddruk verhoogt. Hieruit zou men verwachten, dat ook het α -nicotine den bloeddruk verhoogt, doch deze base heeft een, zij het ook geringe, bloeddrukverlagende werking. Waar zoowel het α -, als het β -nicotyrine den bloeddruk verlagen, is de verhoogende werking door hydreering der pyrroolkern sterker uitgesproken bij het β -nicotine, dan bij het α -nicotine.

MACHT en DAVIS vinden, dat de α -vorm van het normnicotine minder giftig is dan de β -vorm.

Voor het nicotine zelf wordt door MACHT en DAVIS en ook door ons eveneens een sterker giftige werking gevonden van de β -vorm dan van de α -vorm.

Minimum letale doses per kilogram lichaamsgewicht.

1. 1- β nicotine.

	MACHT en DAVIS.	Eigen onderzoek.	MAYOR (PICTET).
Ratten:	40 mg.	60 mg.	10 mg.

2. dl α -nicotine.

	MACHT en DAVIS.	Eigen onderzoek.
Ratten:	95 mg.	320—640 mg.

Andere onderzoekingen betreffende de pharmacologische werking van dl- α -nicotine zijn tot dusver niet gepubliceerd, aangezien de synthese van deze stof nog niet was gelukt.

Wat de werking van de antipoden en het racemaat betreft, het is bekend, dat de l-, de d- en de dl-vorm een verschillende pharmacologische werking vertoonen (MAYOR, MACHT en DAVIS, CUSHNY, MACHT). Het bleek dat racemische mengsels minder giftig zijn dan de l-vorm van het β -nicotine en de d-vorm nog minder giftig dan de dl-vorm. Toch bleek uit het onderzoek van MACHT⁵⁵⁾, dat dit probleem niet zoo eenvoudig is, want dl- β -nicotine oefent een synergistischen invloed uit op l- β -nicotine. In alle gevallen was namelijk de toxiciteit grooter dan het additieve effect van de beide componenten. Wanneer dus deze onderzoekingen van MACHT juist zijn, is het noodig dat nadere bepalingen over de giftigheid worden gedaan, niet alleen van l-, dl- en d- β -nicotine, maar ook van mengsels van deze verbindingen.

CRAIG⁵³⁾ heeft de pyridinekern van β -nicotine door andere radicalen vervangen en de veranderingen in pharmacologische eigenschappen, die daarbij optreden, nagegaan. Zoo bepaalde hij de giftige en insecticide eigenschappen van l- en dl- β -nicotine, waarvan de pyridinekern achtereenvolgens door p-chloorphenyl, p-methoxyphenyl, p-hydroxyphenyl, phenyl, n-butyl, n-propyl, aethyl, methyl en waterstof vervangen is. Hij meent uit de door hem in samenwerking met MACHT⁵³⁾ verkregen resultaten te mogen concludeeren, dat de giftigheid afhankelijk is van den substituent, in dien zin, dat de meest negatieve substituent de meest giftige verbinding geeft.

Een dergelijke algemeene regel is echter alleen te geven ten opzichte van een bepaald proefobject, daar immers een verschillende volgorde voor verschillende proefobjecten wordt gevonden. Bovendien is α -pyridyl een even sterke negatieve substituent als β -pyridyl⁵⁴⁾, zoo dat ook een even sterke werking van beide nicotineën verwacht moest worden volgens deze theorie.

Het wegnemen van de methylgroep van de pyrrolidine ring, zoodat het nornicotine ontstaat, had een verandering in giftigheid tengevolge. Toch kan ook hiervoor geen algemeene regel gegeven worden (MACHT en DAVIS).

Uit een onderzoek van MACHT en CRAIG⁵²⁾ bleek, dat het nicotine zelf giftiger is dan zijn zouten. Zoo duurde het vier maal zoo lang voor een zelfde dosis van het chloride verschillende dieren (Rana, Hirudo en Cambarus) doodde.

Het eenige vaststaande feit is, dat het l- β -, zoowel als het dl- β -nicotine in alle onderzochte gevallen veel giftiger is dan het dl- α -nicotine.

De in dit proefschrift vermelde mikroanalysen zijn uitgevoerd door den Heer P. J. HUBERS. Hem en het overige personeel van het Laboratorium voor Organische Scheikunde, en verder allen, die aan de totstandkoming van dit proefschrift op eenigerlei wijze hebben medegewerkt, betuig ik hierbij mijn oprechten dank.

LITERATUURLIJST.

1. R. WILLSTÄTTER, O. WOLFES en H. MÄDER, E. Merck's Jahres ber. **36**, I-IV (1923); A. **434**, 111 (1923).
2. P. RABE en medewerkers, B. **46**, 1023 en 1026 (1913); **50**, 144 (1917); **51**, 466 en 1360 (1918).
3. A. PINNER en medewerkers, B. **25**, 2807 (1892); **26**, 294 en 459 (1893); **27**, 2861 (1894).
4. F. BLAU, B. **26**, 628 (1893).
5. A. PICTET en medewerkers, B. **28**, 1904 (1895); **31**, 2018 (1898); **33**, 2353 en 2355 (1900); **37**, 1225 (1904).
6. A. E. TSCHITSCHIBABIN en O. SEIDE, C. **1915**, I, 1064. D.R.P. 374291. J. Soc. chim. Russe, **46**, 1216 (1914).
7. A. PICTET en P. CRÉPIEUX, B. **28**, 1904 (1895).
8. F. BLAU, B. **27**, 2535 (1894).
9. A. PICTET en P. CRÉPIEUX, B. **31**, 2018 (1898).
10. A. PICTET, B. **33**, 2355 (1900).
11. A. PICTET en A. ROTSCHY, B. **37**, 1225 (1904).
12. DRESER, Arch. Pharm. [3] **27**, 266 (1889).
13. J. P. WIBAUT en Mej. E. DINGEMANSE, Rec. **42**, 1033 (1923); Verslagen Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, **32**, No. 3 (1923).
J. P. WIBAUT en A. COPPENS Rec. **43**, 526 (1924).
14. A. E. TSCHITSCHIBABIN en J. G. BYLINKIN, B. **56**, 1745 (1923).
15. A. CAHOURS en A. ETARD, Bull. Soc. chim. France [2] **34**, 449 (1880). C.r. **90**, 275; **92**, 1079 (1880).
16. J. TAFEL, B. **25**, 1623 (1892).
17. J. P. WIBAUT en J. OVERHOFF, Rec. **47**, 935 (1928).
J. OVERHOFF, Diss. Amsterdam 1930.
J. OVERHOFF en J. P. WIBAUT, Rec. **50**, 957 (1931).
18. J. P. WIBAUT en J. TH. HACKMANN, Rec. **51**, 1157 (1932).
19. G. CIAMICIAN, B. **16**, 1536 (1883); **18**, 725 en 2079 (1885); **30**, 1789 (1897).
20. L. KNORR en P. RABE, B. **34**, 3491 (1901).
21. LÖFFLER, B. **42**, 3437 (1909).
22. POPE, Soc. **73**, 893 (1898); **75**, 1066—1131 (1899) enz.
23. MARSH en COUSINS, Soc. **59**, 969.

24. KIPPING en POPE, Soc. **63**, 576 (1893); **67**, 354 (1895); **73**, 895 (1898).
25. ARMSTRONG en MATTHEWS, Chem. News, **37**, 4 (1878).
26. POPE en READ, Soc. **97**, 2200 (1910).
27. A. PICTET en A. ROTSCHY, B. **34**, 702 (1901); Arch. Pharm. **244**, 385 (1906).
28. EHRENSTEIN, Arch. Pharm. 1931, 627.
29. E. NOGA, C. **1915** I, 434; Fachliche Mitteilung der Österr. Tabak-regie **14**, Heft I (1914).
30. TOLLENS en KENT, A. **227**, 222 (1885).
31. ULLMANN, A. **327**, 114 (1903); **340**, 208 (1905).
32. HOLLEMAN-WIBAUT, Leerboek der Organische Chemie, 12e druk pag. 602 (1932).
33. VON PECHMANN, B. **28**, 855 (1895).
34. H. MEERWEIN en BURNELEIT, B. **61**, 1845 (1928).
35. GATTERMANN-WIELAND, Die Praxis des organischen Chemikers, 2e druk, pag. 254.
36. H. STAUDINGER en KUPFER, B. **45**, 505 (1912).
37. F. ARNDT en J. AMENDE, Z. Ang. Ch. **43**, 444 (1930).
38. E. A. WERNER, Soc. **115**, 1098 (1919).
39. E. MÜLLER en Mej. H. DISSELHOFF, Am. Soc. **512**, 251 (1934).
40. WEINLAND en SCHMID. B. **38**, 2327, 3696.
41. E. SPÄTH en F. KUFFNER, B. **68**, 494 (1935).
42. MANNICH en THIELE, B. pharm. Ges. **26**, 36 (1916); J. S. C. I. **1916**, 548.
43. LYMAN C. CRAIG, Am. Soc. **55**, 2854 (1933).
44. FISCHER, B. **15**, 62 (1882); **16**, 1183 (1882).
45. BRAUN en WEISSBACH, B. **63**, 2018 (1930).
46. POLONOVSKI en POLONOVSKI, C.r. **184**, 1333 (1927).
47. J. P. WIBAUT en A. G. OOSTERHUIS, Rec. **52**, 941 (1933).
48. LYMAN C. CRAIG, Am. Soc. **56**, 1144 (1934).
49. D. I. MACHT en Mej. M. E. DAVIS, J. Pharmacol. a. exp. therap. **50**, 93 (1934).
50. CUSHNY D. I. MACHT.
51. Mej. E. DINGEMANSE en J. P. WIBAUT, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **132**, 366 (1928).
52. D. I. MACHT en L. C. CRAIG, Proc. Exp. Biol. a. Med. **29**, 1250 (1932).
53. L. C. CRAIG en D. I. MACHT, Am. Soc. **55**, 2543 (1933).
54. L. C. CRAIG en HIXON, Am. Soc. **53**, 4367 (1931).
55. D. I. MACHT, Synergistisch effect I. en dl., Proc. Nat. Acad. Sc. **15**, 63 (1929).

STELLINGEN.

I.

Over het chemo-pharmaco-dynamische verband voor α - en β -nicotine valt niets bepaalds te zeggen.

II.

Het iron is niet een isomeer van α - en β -jonon, doch een methyljonon.

RUZICKA, SEIDEL en SCHINZ *Helv.* **16**, 1143 (1933).

III.

Het verschijnsel van den osmotischen druk wordt afdoende verklaard door de zoogenaamde „klassieke theorie”.

EUCKEN, *Grundriss der Phys. Chemie* 4e druk pag. 29 e.v.

K. FREDENHAGEN *Z. f. Phys.* **87**, 62 (1934).
88, 806 (1934).

V. STACKELBERG *Z. f. El. Ch.* **41**, 615 (1935).

IV.

Voor het bepalen van het H_2O_2 -gehalte van een zeer verdunde waterige oplossing verdient de titratie met cerisulfaat de voorkeur boven die met kaliumpermanganaat.

D. DEN HOED en C. W. F. SPIERS, *Z. phys. Ch. (A)* **173**, 412—414 (1935).

V.

Bij doorleiden van acetyleen door alkalisch „zwaar water” vindt uitwisseling van protium tegen deuterium plaats.

L. H. REYERSON en S. YUSTER, *Am. Soc.* **56**, 1426 (1934).

R. P. BELL, *Am. Soc.* **57**, 778 (1935).

VI.

SCHEIBLER heeft op geen der door hem beschreven wijzen natrium-oxy-aethoxy-methyleen verkregen.

H. SCHEIBLER, B. **67**, 312 en 314 (1934).

F. ADICKES, B. **67**, 1436 (1934).

B. **68**, 1138 (1935).

VII.

De roestwerende werking van loodmenie is niet toe te schrijven aan het peroxyde-gehalte, maar aan de alkalische reactie tengevolge van de aanwezigheid van PbO in de menie.

K. G. LEWIS en U. R. EVANS, J. S. C. I. **53**,
25 (1934).

VIII.

Het toevoegen van „groeiremmende stoffen” aan voedingsbodems ter verbetering van den „presumptive test” bij het bacteriologisch drinkwateronderzoek is in principe onjuist.

C. N. STARK en C. W. ENGLAND J., Bact. **25**, 439 (1933).

VAN GORCUM & COMP. N.V., ASSEN